

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THESE
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme Universitaire)

523

Par
MORRIS ISAACSON
Né à New-York, U. S. A., le 15 Janvier 1908

**Les Tumeurs et autres Anomalies
du Thymus
dans la Myasthénie**

Président : M. G. GUILLAIN, Professeur.

TRAVAIL DU SERVICE DE M. LE PROF. AGREGÉ
TH. ALAJOUANINE
(Hospice de Bicêtre)

Editions JEL
24, rue de Montessuy, 24
PARIS (7°)

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°

THESE
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme Universitaire)

Par
MORRIS ISAACSON
Né à New-York, U. S. A., le 15 Janvier 1908

Les Tumeurs et autres Anomalies du Thymus dans la Myasthénie

Président : M. G. GUILLAIN, Professeur.

TRAVAIL DU SERVICE DE M. LE PROF. AGREGÉ
TH. ALAJOUANINE
(Hospice de Bicêtre)

Éditions JEL
24, rue de Montessuy, 24
PARIS (7°)

1938

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS MM.

Anatomie		ROUVIERE
Physiologie		Léon BINET
Physique médicale		STROHL
Chimie médicale		POLONOVSKI
Bactériologie		Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générale		BAUDOUIN
Pathologie médicale		ABRAMI
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU
Anatomie pathologique		
Histologie		CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU
Thérapeutique		HARVIER
Hygiène et médecine préventive		TANON
Médecine légale		BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maurice VILLARET
Clinique médicale		LOEPER
		CARNOT
		CLERC
		Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance...		LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE
		CUNEO
Clinique chirurgicale		GOSSET
		GREGOIRE
		LENORMANT
Clinique ophtalmologique		TERRIEN
Clinique urologique		MARION
		BRINDEAU
Clinique d'accouchements		COUVELAIRE
		JEANNIN
Clinique gynécologique		MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...		OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL
Clinique pronostic		SERGENT
Clinique de la Tuberculose		BEZANCON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU
Clinique cardiologie		LAUBRY
		HOVELACQUE
Professeurs sans chaire		MULON
		OLIVIER
		VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique
BENARD (Henri)	Pathologie médicale	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale
BESANCON (Justin)	Hydrologie	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale	LEVEUF	Pathologie chirurgicale
BULLIARD	Histologie	Mlle J. LEVY	Pharmacologie
CATHALA	Pathologie médicale	LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie
CHEVALLIER	Pathologie médicale	MOREAU	Pathologie médicale
DOGNON	Physique	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FEY	Urologie	MOUQUIN	Pathologie médicale
GALLIARD	Parasitologie	OBERLING	Anatomie pathologique
GASTINEL	Bactériologie	PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale	PIEDELIEVRE	Médecine légale
GAYET	Physiologie	PORTES	Obstétrique
GIROUD	Histologie	RICHET	Physiologie
HAGUENEAU	Pathologie médicale	SANNIE	Chimie biologique
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie	SENEQUE	Pathologie chirurgicale
HAZARD	Pharmacologie	TROISIER	Pathologie expérimentale
HUGUENIN	Anatomie pathologique	TURPIN	Pathologie médicale
JOANNON	Hygiène	VIGNES	Obstétrique
LABBE (Henri)	Chimie biologique	WILMOTH	Pathologie chirurgicale
LACOMME	Obstétrique		

III — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale	LEROUX	Anatomie pathologique
RUSQUET	Pharmacologie	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
CHAILLEY-BERT	Physiologie		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

Clinique médicale	MM.	Clinique chirurgicale	MM.
—	ABRAMI	—	BASSET
—	ALAJOUANINE	—	BROCC
—	AUBERTIN	—	CADENAT
—	BRULE	—	GATELLIER
—	CHABROL	—	HETZ-BOYER
—	CHIRAY	—	MOURE
—	DONZELOT	—	QUENU
—	DUVOIR	—	SCHWARTZ
—	LIAN	—	VELTER
—	PASTEUR - VALLERY		MM.
—	RADOT	Clinique obstétricale	ECALLE
—	SEZARY	—	GUENIOT
		—	LE LORIER
		—	LEVY-SOLAL
		—	METZGER

V. — CHARGES DE COURS

MM.		
CHAILLEY-BERT	agrége	Education physique
LEDOUX-LEBARD		Radio-logie clinique
WEIL-HALLE		Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon PERE et ma MERE dévoués

A mon Frère PHILIP

A ma SŒUR

A tous mes PARENTS et AMIS.

A M. le Professeur GUILLAIN,
*Professeur de Clinique des Maladies du Système Nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de la Salpêtrière,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur*

*Qui a bien voulu accepter la présidence de notre
thèse.*

*En témoignage de notre très haute admiration et
de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous
a fait.*

A M. le Docteur ALAJOUANINE,
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hospice de Bicêtre

Notre Maître,
Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et nous
a guidé de ses éminents conseils dans sa réalisation.
Avec toute notre gratitude et notre très profond
respect.

A M. le Docteur Th. HORNET,
Chef du Laboratoire du Service de M. le Prof. agrégé
Alajouanine à l'Hospice de Bicêtre

*En reconnaissance de son concours très précieux
dans la préparation de notre thèse, et de l'intérêt
qu'il nous a constamment témoigné.*

A. M. le Docteur R. THUREL,
Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris,

A mes PROFESSEURS, *de la Faculté de Médecine de Paris*

A mes MAITRES, *dans les Hôpitaux de Paris.*

I. — INTRODUCTION.

THEORIE THYMIQUE DE LA MYASTHENIE

Depuis les observations princeps d'Oppenheim, en 1899, et de Laquer et Weigert, en 1901, rapportant des cas de myasthénie avec, comme trouvaille d'autopsie, une néoplasie du thymus, le rapprochement entre ces deux états pathologiques s'est trouvé confirmé par un nombre impressionnant d'observations anatomo-cliniques. Notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, vient tout récemment d'enrichir la littérature de deux cas assez démonstratifs, que nous rapportons plus loin.

Weigert, étudiant microscopiquement les muscles dans son cas — par acquit de conscience, car ils paraissaient normaux à l'œil nu — trouva entre les faisceaux musculaires une infiltration d'éléments lymphoïdes, identiques aux éléments cellulaires de la masse thymique ; il conclût à des métastases d'un lymphosarcome du thymus.

Cette observation souleva le plus grand intérêt, car déjà à cette époque, devant l'absence de lésions nerveuses constatée depuis l'observation célèbre de Wilks, on envisageait la possibilité d'une substance toxique, endogène ou exogène, agissant sur le système musculaire. En effet, Campbell et Bramwell, en 1900, résumant 60 cas publiés de myasthénie, dont 19 avec autopsie, ne notèrent que 6 fois des lésions nerveuses légères diverses. Mais les connaissances insuffisantes sur la physiologie et sur la nature du thymus ne permettait pas d'élaborer une théorie solide et satisfaisante.

L'étude minutieuse des glandes endocrines, entreprise alors, ne tarda pas à révéler des lésions de ces organes.

Ainsi, on décrivait, et on rapporte encore, des hyperplasies du corps thyroïde, des infiltrations (Buzzard) et des néoplasies (Lietz) des surrénales, des kystes de l'ovaire, un adénome de l'hypophyse (Tilney) ; et se basant sur certaines ressemblances de la myasthénie avec les maladies d'Addison et de Basedow, avec l'acromégalie et l'infantilisme génital, on incriminait à tour de rôle soit des lésions primitives, isolées, des diverses glandes endocrines, soit un dysfonctionnement pluriglandulaire.

Tandis que les premiers observateurs n'avaient remarqué aucune lésion dégénérative des muscles au voisinage des infiltrations, plusieurs constatations de lésions diverses, mais en général peu marquées, ont été rapportées depuis. Tout récemment, la constatation de bactéries à gram positif dans 7 cas de myasthénie (Butt) a mis en relief l'ancienne théorie infectieuse de la myasthénie. Enfin, l'étude du syndrome humoral dans la myasthénie n'a jusqu'ici donné que des résultats contradictoires, ne permettant pas d'établir une théorie solide.

Il résulte de tout ce qui précède que l'on se trouve en présence, à l'heure actuelle, de 4 théories principales de la myasthénie, à savoir :

- 1) *théorie nerveuse* — ne reposant que sur des lésions inconstantes constatées au niveau du système nerveux central : hémorragies, chromatolyse des noyaux médullaires et bulbaires, infiltrations légères, dégénérescences des fibres nerveuses ; cette théorie est actuellement délaissée.
- 2) *théorie endocrine*, ou encore sympathico-endocrine, ou toxique.
- 3) *théorie musculaire* — basée sur la présence quasi-constante d'infiltrations lymphoïdes (lymphorragies de Buzzard), et de lésions dégénératives diverses beaucoup plus rares.
- 4) *théorie infectieuse*, spécifique — basée sur la fréquence de phénomènes infectieux, précédant le début clinique de la myasthénie, et sur de rares constatations bactériologiques.

Si, comme font de nombreux auteurs, on fait dépendre les lésions musculaires de la présence de substances toxi-

ques dont la nature est encore à élucider, et si, d'autre part, on considère que les microbes, s'ils sont en cause, agissent par des produits toxiques, on se trouve, alors, devant une pathogénie unique, *toxique*, à la base de la myasthénie grave.

De toutes les lésions anatomiques rapportées depuis l'époque de Weigert dans cette maladie, soit du côté des glandes endocrines, soit du côté des organes viscéraux dont l'atteinte pouvait faire incriminer la circulation de toxines dans l'organisme, les anomalies du thymus sont de beaucoup les plus fréquentes. Deux autres ordres de faits, sur lesquels nous reviendrons, plaident en faveur d'un rôle du thymus dans la myasthénie d'Erb-Goldflam : ce sont, d'une part, les bons effets des thymectomies et des irradiations du thymus sur l'évolution de la maladie, et, d'autre part, des expériences — non encore confirmées — reproduisant une myasthénie typique chez l'animal par des injections d'extrait thymique et par des transplantations répétées de tissu thymique.

FREQUENCE DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE

Considéré par nos anciens comme un organe à peu près inexistant après la puberté, le thymus n'a été que rarement examiné aux autopsies des adultes et des vieillards ; et son importance dans la myasthénie, peut-on dire, s'est accrue en proportion directe des soins qu'ont pris les observateurs pour étudier ses anomalies. A cet égard, les statistiques dans leur ordre chronologique, apportent un témoignage des plus frappants.

Campbell et Bramwell, dans leur statistique, notent 25 cas mortels, sans aucune mention du thymus. L'année suivante, Oppenheim, résumant environ 80 cas, y compris la presque totalité des cas précédents, rapporte un cas propre de myasthénie, publié en 1899, de diagnostic douteux, avec lymphosarcome du thymus trouvé à l'autopsie. Hun (1904) rapportant un cas de tumeur thymique, relève dans la littérature 32 autopsies sur 50 cas mortels de myasthénie, avec 3 fois atteintes du thymus. Par conséquent, la fréquence est

de 4 sur 33 autopsies, soit 12 %. Quatre ans plus tard, Mandlebaum et Celler relèvent 11 cas d'anomalies thymiques sur 45 cas autopsiés, soit 24 %.

Boudon (1909), dans sa thèse, rapporte depuis l'observation de Weigert, une hyperplasie ou persistance du thymus dans 14 cas sur 23, répartis en : 3 tumeurs, 9 hypertrophies, et 2 restes du thymus. La fréquence remonte, donc, brusquement à 12 cas sur 23, soit 52 %. Starr (1912), dans une statistique portant sur 250 cas environ, trouve 28 % d'anomalies thymiques. Il est à noter, cependant, que ses chiffres, aussi bien que ceux de Hun, et de Mandlebaum et Celler, comprennent des observations antérieures à 1901, par conséquent, des cas dans lesquels l'examen du thymus a été négligé.

Bell (1917), dans une étude critique résumant 56 autopsies depuis 1901, relève 10 tumeurs thymiques et 17 hypertrophies ; il rapporte, en plus, un cas personnel, ce qui donne une fréquence de 49 %. Curschmann (1924) évalue la fréquence à 55 % ; Löwenthal l'estime à 50 % environ ; Mac Callum n'hésite pas à donner le chiffre de 90 % d'anomalies thymiques dans la myasthénie. Norris (1936), complétant la statistique de Bell, rapporte 6 cas nouveaux avec autopsie, dont 5 lésions du thymus, et 4 cas personnels, dont 2 anomalies thymiques, soit 7 cas sur 10. Enfin, Lièvre, rassemblant 67 cas de myasthénie avec autopsie, trouve des anomalies thymiques dans 56 cas, soit 84 %. On peut, donc, conclure que la proportion d'anomalies thymiques dans cette maladie s'élève à plus de 50 %.

L'INTERET DU DIAGNOSTIC PRECOCE DES TUMEURS THYMIQUES

L'association fréquente de la myasthénie avec une néoplasie thymique a fait naître l'espoir qu'une intervention précoce sur le thymus pouvait enrayer l'évolution de cette maladie, fatale dans près de la moitié des cas dans un délai d'un an. Les essais d'un traitement chirurgical dans les mains de Sauerbruch et von Haberer ont donné des résultats des plus encourageants. Ainsi, von Haberer, pratiquant une thy-

mectomie partielle chez un homme de 27 ans, chez qui tous les autres essais thérapeutiques, y compris l'organothérapie, étaient restés sans effet, a obtenu une amélioration telle que le malade, examiné à nouveau environ 3 ans plus tard, était bien portant et pouvait travailler.

Inspiré par le succès de la thymectomie, plusieurs auteurs (Curschmann, Pierchalla, Mella) ont soumis leurs malades aux irradiations thymiques par les rayons-X, et ont observé des améliorations incontestables.

Il est loin d'être la règle que tout thymus, siège d'une hyperplasie ou d'une néoplasie, soit facilement reconnu à l'examen radioscopique ou sur le cliché radiographique. Il sera, donc, indispensable de prendre certaines précautions, sur lesquelles nous reviendrons, pour mettre le plus possible en valeur l'ombre de la glande thymique. Nous croyons, et notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, a insisté sur ce point, que dans une maladie aussi grave que la myasthénie aucune arme médicale ne doit être négligée, et que tout malade, tout au début de sa maladie, doit être soumis à ces épreuves pour essayer de déceler et d'agir sur une ombre médiastinale tant soit peu anormale.

CLASSIFICATION DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE

Les anomalies thymiques rencontrées dans la myasthénie se répartissent en 3 groupes principaux : 1) des *tumeurs* ; 2) des *hyperplasies* ; et 3) des « *persistances* ». Ce dernier groupe est un groupe disparate, comprenant vraisemblablement des néoplasies discrètes dans un thymus involué, des hyperplasies, des inflammations, et des thymus normaux. Au contraire de l'opinion des anciens auteurs, la glande thymique persiste pendant toute la vie : le terme « *persistance* » n'a, donc, aucune signification pathologique précise, et doit disparaître de la nosologie. Les limites entre ces 3 groupes sont très vagues, ce qui fait la grande difficulté d'une classification précise de ces anomalies. Outre cette difficulté, le désaccord sur la signification des divers éléments cellulaires du thymus a pour résultat une terminologie confuse, très

variée. Voyons donc, brièvement, ces diverses difficultés sur lesquelles nous reviendrons dans un chapitre ultérieur.

1) En premier lieu, il est souvent malaisé de faire la distinction entre une hypertrophie et une néoplasie thymique. Entre un thymus hypertrophié et une tumeur bénigne y a-t-il seulement une question de degré, comme le soutiennent quelques auteurs (Bell, Norris) : et peut-on, donc, devant une hypertrophie marquée, parler d'un adénome du thymus, comme on parle d'adénome de l'hypophyse ou du corps thyroïde ? Ou l'hypertrophie thymique doit-elle être considérée comme un processus franchement non tumoral, assimilable, en quelque sorte, à une splénomégalie ou une hépatomégalie ? Toujours est-il qu'on voit régner la plus grande incertitude dans les descriptions de quelques auteurs qui emploient indifféremment les termes tumeur et hypertrophie ou hyperplasie. A ce propos, nous devons remarquer que le terme hypertrophie doit, à proprement parler, s'appliquer à la description macroscopique de la glande, tandis que le terme hyperplasie, signifiant une augmentation du nombre des cellules constitutantes, est un terme de description histologique.

2) En second lieu, la distinction entre un thymus hypertrophié et un thymus normal est souvent ardue. La difficulté apparaît bien quand l'on considère que l'involution physiologique, autant qu'on en peut juger par les travaux faits sur cette question, varie avec chaque individu ; qu'à son plus grand développement, le thymus présente des variations notables de poids entre individus. Pour le thymus d'enfant, Marfan considère qu'il y a hypertrophie lorsque la glande thymique dépasse 20 gr. avant 2 ans. Suivant Roussy, on peut parler d'hyperplasie lorsque le poids de l'organe est 2 fois plus élevé que le poids moyen.

Le poids moyen du thymus chez l'homme, aux différents âges de la vie, a été fixé par Hammar, en étudiant les thymus de sujets morts accidentellement ou au cours d'une maladie suraiguë, afin d'écarter les maladies chroniques susceptibles de provoquer une involution accidentelle de la glande. Il a ainsi établi les chiffres suivants, confirmés par de nombreux auteurs :

Nouveau-né	13 gr. 26
1 à 5 ans	22 gr. 98
6 à 10 ans	26 gr. 10
11 à 15 ans	37 gr. 52
16 à 20 ans	25 gr. 58
21 à 25 ans	24 gr. 73
26 à 35 ans	19 gr. 87
36 à 45 ans	16 gr. 27
46 à 55 ans	12 gr. 85
56 à 65 ans	16 gr. 08
66 à 75 ans	6 gr.

Un fait est, donc, acquis. C'est que le thymus persiste bien plus longtemps que ne le pensaient les anciens auteurs. Il est à remarquer, cependant, que tandis que le poids du corps décuple de la naissance à la puberté, le poids du thymus triple seulement. Si l'on compare les chiffres ci-dessus à ceux trouvés dans la myasthénie, on peut mettre en doute la valeur pathogénique de nombreux cas rapportés comme des « persistances », ou même comme des hyperplasies.

3) En dernier lieu, au point de vue embryologique, les auteurs ne sont pas d'accord sur l'origine et la signification des divers éléments cellulaires du thymus. Les petites cellules rondes du thymus ou thymocytes, sont-elles des cellules épithéliales transformées, comme le soutiennent Kölliker, Prenant et Dustin, et par conséquent nettement différentes des lymphocytes, qui dérivent du mésenchyme ? Ou, au contraire, sont-elles des lymphocytes ordinaires émigrés dans l'ébauche épithéliale primitive de la glande (His, Maximow, Hammar) ?

Tandis que les corpuscules de Hassal seraient, pour Dustin, d'origine conjonctivo-vasculaire, et leur rôle tout à fait accessoire, ces corpuscules seraient, pour Hammar, d'origine épithéliale, et leur rôle essentiel d'élaborer et de sécréter un produit hormonal. L'origine du réticulum est également très discutée. On a proposé, enfin, une théorie éclectique, mais l'accord n'est pas encore fait, ce qui explique la terminologie très variée des auteurs pour désigner les tumeurs thymiques.

Plan de Notre Thèse

Le plan que nous adoptons pour notre thèse est le suivant :

- 1) Historique.
- 2) Rappel des Généralités sur le Thymus.
- 3) Les Aspects des Anomalies Thymiques. - Essai de Classification.
- 4) Les Cas de Myasthénie avec Anomalie Thymique.
- 5) Etude Clinique de la Myasthénie avec Anomalies du Thymus.
- 6) Rôle du Thymus dans la Myasthénie.
- 7) Déductions Pratiques, d'Ordre Thérapeutique et Clinique.
- 8) Conclusions.
- 9) Bibliographie.

Il nous a semblé très utile, enfin, d'ajouter une page de technique d'examen macroscopique et histologique du thymus, que nous devons à l'obligeance de M. Hornet, chef du laboratoire dans le service du Prof. agrégé Alajouanine à Bicêtre et que nous remercions très vivement pour son concours à notre thèse.

II. — HISTORIQUE

Entre les premières descriptions de la myasthénie de Wilks (1877) et d'Erb (1879), et la première constatation de l'existence d'une anomalie thymique dans cette maladie, vingt ans devaient s'écouler pendant lesquels les recherches anatomo-cliniques furent orientées vers des lésions du système nerveux central.

Le premier cas d'une tumeur thymique associée à la myasthénie est celui d'Oppenheim, autopsié par Von Hansemann, et publié en 1899. Oppenheim fait mention d'un cas de Hoppe avec tumeur médiastinale, qui fut reconnue comme une tuberculose ganglionnaire.

Deux ans plus tard, Burr et McCarthy, au cours de l'autopsie d'un cas de paralysie bulbaire asthénique, trouvèrent un thymus hypertrophié, qu'ils n'examinèrent pas au microscope, et qu'ils ne pensèrent pas à rapprocher de la maladie.

C'est la même année (1901), que Weigert, pratiquant l'autopsie d'un cas de Laquer, de myasthénie typique chez un homme de 30 ans, rapporta des constatations inattendues qui eurent un grand retentissement, et qui marquent une date mémorable dans l'histoire de cette maladie. Dans le médiastin antérieur, occupant la région thymique, se trouvait une masse tumorale, de coloration rougeâtre, qui, à l'examen histologique se montra constituée par de petites cellules lymphoïdes, identiques aux cellules du thymus normal. Weigert, remarquant les mêmes éléments lymphoïdes, d'une part, dans les lumières des vaisseaux de la tumeur, et, d'autre part, entre les faisceaux musculaires des muscles deltoïde et diaphragmatique, conclût qu'il s'agissait, comme dans le cas d'Oppenheim, d'un lymphosarcome thymique avec des métastases musculaires.

L'année suivante, Goldflam (1902), rapporte un cas de myasthénie avec tumeur médiastinale, remarquable par la présence d'infiltrations, semblables à celles décrites par Weigert, dans un fragment de muscle deltoïde, excisé 21 mois avant la mort.

Mais la théorie métastatique de Weigert ne tarda pas à soulever des critiques sérieuses, car Link (1902), rapportant un cas de myasthénie typique, trouva un thymus persistant, sans aucune évidence de néoplasie, malgré une infiltration de cellules rondes dans les muscles.

C'est à Buzzard (1905) que revient le mérite d'avoir donné une nouvelle interprétation de ces infiltrations. Buzzard, rapportant 5 cas, dont seulement 3 présentaient des anomalies thymiques, retrouva dans tous les cas, entre les faisceaux musculaires, de petites cellules rondes ressemblant tout à fait à des lymphocytes. Remarquant leur analogie avec des extravasations de globules rouges, il proposa pour les désigner le terme de « lymphorrhagies ». En effet, elles paraissaient bien en relation avec de petits vaisseaux sanguins ; on ne remarquait point d'inflammation dans leur voisinage ; on ne pouvait déceler aucune lésion des vaisseaux lymphatiques. Buzzard considérait ces lymphorrhagies non comme un phénomène primitif, mais plutôt comme un signe d'un trouble métabolique ou chimique.

Pour la commodité de notre exposé, nous diviserons en 3 périodes les principales étapes dans l'historique des anomalies thymiques associées à la myasthénie : la décade de 1906-1915, la décade de 1916-1925, et la période de 1926 jusqu'à aujourd'hui.

La décade de 1906-1915 est fertile en constatations anatomo-cliniques. Des tumeurs thymiques associées à la myasthénie sont rapportées par :

Meyer (1908) ; Mandlebaum et Celler (1908) ; Wiener (1908) ; Meggendorfer (1908) ; Klose (1912) ; Claude, Géry et Porak (1914) ; Hart (1915).

Des hypertrophies sont notées par :

Booth (1908) ; Boudon (1909) ; Sitsen (1909) ; Symes (1911) ; Tilney et Smith (1911) ; Schumacher et Roth

(1913).

Dans les autres cas autopsiés de cette période, avec mention du thymus dans le protocole, on relève plusieurs cas de thymus « persistant » :

Steinert (1907) ; Marinesco (1938) ; Nazari (1910) ; Moorhead (1911) ; Roussy et Rossi (1911) ; Babinski et Barré (1914) ; Hart (1915).

Par contre, des constatations négatives sont rapportées par :

Boldt (1906) ; Frugoni (1907) ; Tilney (1907) ; Csiky (1909).

Enfin, on a publié des cas de myasthénie avec tumeurs médiastinales, non rapportées au thymus par leurs auteurs. Nous notons 2 cas, celui de Spear (1909), et celui de Lereboullet et Baudouin (1910).

La décade suivante, de 1916 à 1925, apporte de nouvelles constatations anatomiques et voit l'introduction des rayons-X comme moyen diagnostique et thérapeutique des tumeurs thymiques dans la myasthénie.

Bell (1917), résumant la littérature depuis 1901 dans une étude intitulée « Tumeurs du Thymus dans la Myasthénie Grave », remarque que les tumeurs thymiques associées à la myasthénie sont, pour la plupart, des tumeurs bénignes. Il conclut que les lésions thymiques ne sont pas responsables de la maladie, puisqu'elles ne se retrouvent que dans la moitié des cas, et qu'elles sont probablement secondaires à une perturbation plus fondamentale, qui est à l'origine, aussi, des autres symptômes de l'affection.

C'est Curschmann qui, inspiré par les bons résultats de la thymectomie dans le cas de Schumacher et Roth, essaie la radiothérapie chez ses malades montrant une ombre thymique, et obtient des résultats encourageants. Ces résultats trouvent une confirmation dans les observations de Pierchalla (1921) et de Mella (1923).

Pendant cette période, des tumeurs thymiques sont rapportées par :

Jones (1916) ; Erlich (1918) ; Herzog (1918) ; Pulay (1919) ; Mella (1923).

Des cas de myasthénie avec hypertrophie thymique sont observés par :

von Haberer (1918) ; Mott et Barrada (1923) ; Symonds (1923).

Les auteurs suivants rapportent des observations avec thymus persistant :

Froboese-Thiele et Leschcziner (1918) ; Marie, Bouttier et Bertrand (1921) ; von Haberer (1918) ; Fujii (1922) ; Greenfield (1923) ; Tietz (1924) ; Krahmer (1925).

tandis que des observations négatives sont notées par : Boidin et Trotain (1916) ; Mathias (1920) ; Stiefel et Heusser (1922) ; Feiling (1923) ; Krahmer (1923).

Quant aux tumeurs médiastinales associées à la myasthénie, on relève les observations de :

Krahmer (1923) ; Beretväs (1925).

Depuis cette époque, les observations de tumeur thymique associée à la myasthénie deviennent de plus en plus nombreuses. On relève dans la littérature une vingtaine de néoplasies thymiques, pour la plupart bien décrites et macroscopiquement et histologiquement. Ce sont les observations de :

Matras et Priesel (1928) ; Alter et Osnato (1929) ; Nathan (1929) ; Auerbach (1930) ; Halpern et Popper (1931) ; Symmers (1932) ; Zajewloschin (1933) ; Brem et Wechsler (1934) ; Gold (1935) ; Wu (1935) ; Meister et Ercklentz (1936) ; Butt (1936) ; Norris (1936) ; Scheinker (1936) ; Alajouanine, Hornet, Thurel et André (1936) ; Norris (1937) ; Alajouanine, Hornet et Morax (1937) ; Adler (1937) ; Obiditsch (1937).

Des hypertrophies thymiques sont rapportées par :

Keschner et Strauss (1927) ; McAlpine (1929) ; Löwen-thal (1932).

Enfin, nous relevons un cas de thymus persistant rapporté par : Reuter (1931) ; un cas de tumeur médiastinale, probablement thymique, reconnue à la radio : Stern (1937) ;

et des constatations négatives dans les observations de :

Norris (1936) ; Alajouanine, Hornet, Thurel et André (1936) ; Branch (1936) ; Barton et Branch (1937).

III. — RAPPEL DES GENERALITES SUR LE THYMUS

CONFIGURATION MACROSCOPIQUE ET RAPPORTS

Le thymus, glande primitivement paire, est un organe bilobé, de consistance molle, situé soit uniquement dans le thorax (chez 20 % des sujets), où il occupe l'aire antéro-supérieure du médiastin antérieur, soit, le plus souvent, à cheval sur les régions thoracique et cervicale, au-devant du péricarde et de la trachée. Jusqu'à l'âge de 2 ans environ, c'est un organe encore pair, de coloration blanc-rosée, chaque lobe pesant à ce moment environ 10 gr., et mesurant environ 6 cm. de longueur x 2 cm. de largeur x 1,25 cm. d'épaisseur. A partir de cet âge se produit un accolement partiel, paramédian, des lobes, n'intéressant généralement que les portions moyenne et inférieure, et donnant à l'organe une forme en V ou en H. Les lobes restent séparés en haut et en bas ; les prolongements du côté gauche sont généralement un peu plus longs que ceux du côté droit (Testut). Chez l'adulte, le thymus prend une teinte jaunâtre par infiltration d'un tissu de dégénérescence amorphe.

Dans sa portion sus-sternale, voie d'abord pour la thymectomie, le thymus occupe une loge à parois fibreuses, la loge thymique, d'où il entre en rapport : en avant, avec les aponeuroses du cou ; en arrière, avec la trachée, le récurrent gauche et l'œsophage ; latéralement, avec les artères carotides primitives et les veines jugulaires internes. En haut, il est fixé de chaque côté à l'isthme de la glande thyroïde, par un ligament contenant des vaisseaux communs aux deux glandes. Dans sa portion médiastinale, il occupe tout l'espace laissé libre par le sternum en avant, la trachée, les bronches et le péricarde en arrière, et les plèvres et les poumons sur les côtés. Les rapports sont surtout étroits avec le phrénique

gauche, qui se trouve accolé à la capsule, et le sac péricardique, auquel la capsule adhère fortement.

A côté du thymus principal, tel que nous venons de le décrire, il n'est pas rare de trouver des vestiges embryonnaires ou même de véritables thymus accessoires, soit uniques, soit multiples, en contact avec lui ou à distance. Nous croyons que ce fait a une certaine importance qui mérite d'être prise en considération devant de nombreuses constatations négatives rapportées sans mention de cette particularité. Ces anomalies peuvent avoir une triple origine, à savoir : (1) les vestiges du conduit thymique primitif. Ce conduit a été retrouvé rarement chez l'adulte depuis son insertion laryngée jusqu'à la glande (Versari) ; (2) des ébauches thymiques supplémentaires, naissant de la 4^e poche branchiale ; (3) des fragments thymiques, isolés de la glande elle-même au cours du développement. Ces thymus aberrants se trouvent généralement sur les parties latérales du thymus, le long des vaisseaux du cou, ou entre les cornes du thymus et le bord inférieur du corps thyroïde. Letulle a trouvé un reliquat de thymus en dehors de l'amygdale linguale.

CONFIGURATION HISTOLOGIQUE

Le thymus est enveloppé d'une mince capsule fibreuse, lisse, d'où partent des cloisons conjonctives lâches, divisant chaque lobe en de nombreux petits lobules d'un diamètre de 0,5 à 2 mm. Ces lobules, pelotonnés sur eux-mêmes dans la glande adulte, peuvent, par une dissection soigneuse, être séparés les uns des autres et se trouvent alors appendus à un cordon central. Chaque lobule est cloisonné à son tour, mais les septa s'arrêtent au niveau de la médullaire. Examiné sur coupe, chaque lobule se montre constitué par deux régions distinctes.

1) **substance corticale** : dense et foncée, où l'on reconnaît deux variétés principales d'éléments cellulaires : (a) des *cellules réticulaires*, étoilées, anastomosées en réseau, montrant des limites cellulaires indistinctes et un gros noyau arrondi, d'un diamètre de 4,5 à 5,5u, pauvre en chromatine

Par des méthodes de coloration spéciales (Mallory, Bielschowsky), on peut mettre en évidence dans le cytoplasme de fines fibrilles de réticuline ; (b) entre les mailles des cellules réticulaires, une multitude de petites cellules rondes, les *thymocytes*, ayant les dimensions d'un globule rouge, à noyau arrondi, riche en chromatine, occupant presque tout le corps cellulaire. Chaque noyau présente plusieurs nucléoles disposés en couronne, en contact intime avec la membrane nucléaire, sauf un, plus volumineux, à forme étoilée particulière, qui occupe le centre (Worms et Klotz). Outre ces éléments cellulaires, on rencontre assez souvent des *cellules éosinophiles*, groupées autour des vaisseaux sanguins très nombreux du cortex, et en relation avec ces vaisseaux des cellules étoilées à noyaux pâles et à cytoplasme plus foncé que dans le reste du réticulum (Bell).

2) **substance médullaire** : plus claire, moins riche en thymocytes. Les éléments réticulaires ont ici un caractère plus nettement syncytial. En plus de ces deux éléments cellulaires, on reconnaît quatre sortes d'éléments particuliers : (a) des cellules thymocytaires plus grandes et plus claires, appelées *cellules lymphoïdes*, ressemblant à des moyens mononucléaires, de forme variable, soit arrondie ou ovalaire, soit fusiforme ou étoilée, avec une mince couche de protoplasme autour d'un gros noyau pâle contenant plusieurs nucléoles ; (b) des *corpuscules de Hassal*, éléments caractéristiques de la médullaire et d'une importance diagnostique considérable. Ce sont de grosses formations complexes, ayant au centre une ou plusieurs cellules volumineuses claires, polyédriques ou sphériques, autour desquelles paraissent enroulées plusieurs rangées de cellules aplaties, à cytoplasme granuleux, le tout ayant l'aspect classique d'un bulbe d'oignon. Ces corpuscules, dont la structure varie suivant les stades de développement, ont soit un aspect régulièrement concentrique, et l'on distingue, alors, des corpuscules simples ou composés ; soit un aspect irrégulier, paraissant alors ou compacts ou réticulaires (Bell). Nous avons déjà mentionné les théories contradictoires sur leur origine et leur signification. (c) des *macrophages* ayant un aspect épithélial, appelés souvent *cellules épithélioïdes*, plus

ou moins volumineux, de forme variable, à noyau ovalaire, pauvre en chromatine, et à cytoplasme clair dans les éléments jeunes, acidophile et vacuolaire dans les éléments vieux (Worms et Klotz). (d) enfin, on rencontre parfois des *cellules géantes* ou *polycaryocytes*, ressemblant aux cellules géantes de la moelle osseuse ; ces cellules paraissent se détacher du réticulum syncytial.

EMBRYOLOGIE ET INVOLUTION DU THYMUS

A son origine, diversement désignée par les auteurs comme la 3e ou 4e poche branchiale, le thymus est représenté par un tube épithélial, évaginé bilatéralement de l'endoderme pharyngé, plus caudalement que les ébauches parathyroïdiennes. Ces tubes ne tardent pas à se transformer en cordons pleins sans conduits excréteurs, qui émigrent vers les parties latérales du cou et le médiastin antérieur. Sa transformation ultérieure, d'organe purement épithélial en organe « lympho-épithélial » définitif, partage les avis des auteurs. Bell, étudiant le développement de l'embryon du porc, a montré qu'à un premier stade de son évolution le thymus, jusqu'alors plein, subit des modifications cellulaires, caractérisées par une vacuolisation de son protoplasme et un début de transformation des cellules épithéliales en éléments lymphoïdes. A ce moment,, il n'y a aucune différenciation en substance médullaire et substance corticale. Ce n'est que plus tard, dans l'embryon de 7,5 à 8 cm. de longueur, que commence à apparaître la substance médullaire. Enfin, les corpuscules de Hassal ne font leur apparition qu'une fois cette différenciation ébauchée. On a rapproché l'aspect de la glande thymique avant sa différenciation en zones distinctes de celui de certaines tumeurs thymiques bénignes qu'on rencontre assez fréquemment dans la myasthénie.

De la naissance à la puberté, la glande thymique augmente progressivement de poids et de volume, pour décroître ensuite lentement, sans cependant jamais disparaître totalement, même chez le vieillard. Il semble que l'on puisse rattacher cette involution à l'apparition des hormones sexuel-

les. Cette involution physiologique se caractérise par une succession régulière de phénomènes de dégénérescence. Ce sont tout d'abord les thymocytes qui se segmentent en petits grains et disparaissent, étant phagocytés par les éléments réticulaires. La corticale devient ainsi plus claire que la médullaire, ce qui donne l'aspect du « thymus inversé ». Puis, le réseau épithélial ne tarde pas à se désintégrer à son tour. Au fur et à mesure que progresse ce processus d'involution se produit un ratatinement marqué de la glande avec formation d'une substance de dégénérescence amorphe entre les éléments cellulaires et dans les espaces interlobulaires, segmentant le parenchyme thymique en îlots séparés. Enfin, les corpuscules de Hassal, qui sont devenus de plus en plus nombreux au début de l'involution, subissent à leur tour une dégénérescence analogue, soit en se transformant en masses pseudo-kystiques, soit en s'infiltrant de sels calcaires, pour finir par disparaître.

Ce n'est qu'à un stade très avancé de l'involution que l'organe prend un aspect uniforme par infiltration lymphoïde des lobules, aspect qu'il ne faudra pas confondre avec l'aspect uniforme de certaines tumeurs thymiques. La lobulation, au contraire, devient de plus en plus marquée ; le parenchyme se segmente en îlots irréguliers de plus en plus menus, aboutissant parfois à la disparition complète du tissu noble (Worms et Klotz). Enfin, le thymus se trouve à peu près complètement transformé en corps graisseux (corps adipeux rétro-sternal de Waldeyer), où, cependant, se conservent encore longtemps des restes de parenchyme thymique.

Le thymus, organe très fragile, subit, sous les influences les plus diverses — jeûne, maladies infectieuses, rayons-X — une involution accidentelle semblable à l'involution normale.

PHYSIOLOGIE DU THYMUS

La physiologie du thymus compte parmi les questions d'actualité médicale les plus passionnantes, sur laquelle l'accord est loin d'être établi. Considéré par la majorité des auteurs comme une glande à sécrétion interne, le thymus

est plutôt rapproché, par d'autres qui lui nient catégoriquement ce rôle, des ganglions lymphatiques, de la rate, et de tous les autres groupements lymphoïdes.

Les arguments les plus importants en faveur de la théorie endocrine sont basés, d'une part, sur les interrélations entre le thymus et les diverses glandes endocrines, d'autre part, sur son rôle dans la croissance, enfin, sur son origine. Embryologiquement, en effet, la parenté entre le thymus et les parathyroïdes est très étroite, et Chvostek, soutenant la théorie parathyroïdienne de la myasthénie, qui ne serait, selon lui, que l'inverse de la spasmophilie, a montré la possibilité de la présence d'inclusions d'une glande dans l'autre.

Parmi les influences réciproques entre le thymus et les diverses glandes endocrines, la mieux établie est celle entre le thymus et les organes génitaux, surtout le testicule. Il est un fait d'observation expérimentale, maintes fois confirmé, que la castration retarde l'involution thymique, déterminant même une hypertrophie de la glande. Inversement, une activité sexuelle exagérée entraînerait l'involution thymique. Suivant Kinugasa, la substance corticale a une action inhibitrice, la médullaire une action excitatrice sur le développement des organes génitaux.

Pour les autres glandes, l'accord est moins bien fait. Suivant Matti, la thymectomie provoque une hypertrophie de la médullaire surrénale ; inversement, une hypertrophie thymique a été notée après surrénalectomie. Se basant sur de tels faits, Brem et Wechsler émettent l'opinion que le thymome associé à la myasthénie est secondaire à une perturbation de la cortico-surrénale.

On a fait valoir qu'un gros thymus s'accompagne, généralement, d'un petit corps thyroïde (Dustin et Zunz). Pour Lucien et Parisot, cependant, les recherches expérimentales ne permettent pas de voir une relation fonctionnelle entre thymus et corps thyroïde ou hypophyse.

Enfin, le rôle du thymus dans la croissance est soutenu par de nombreux auteurs. Ainsi, Rowntree, Clark et Hanson, soumettant plusieurs générations successives de rats à un traitement continu par de l'extrait thymique (extrait de Hanson, 1930), ont obtenu une accélération de la croissance

et du développement. L'expérimentation chez de jeunes animaux semble démontrer que la thymectomie et l'involution précoce provoquée par les rayons-X amènent un retard général dans l'accroissement du squelette, se caractérisant par une diminution du poids, de la longueur, et de la résistance des os. Pour Park et McClure (1919), au contraire, l'extirpation du thymus n'a aucune influence ni sur la croissance, ni sur le développement.

En somme, les arguments apportés en faveur du rôle endocrinien du thymus ne sont que des indices de probabilité ; cependant, étant donné l'absence d'un produit hormonal spécifique, ce rôle ne peut pas encore être affirmé.

Quoiqu'il en soit de son rôle endocrinien, diverses fonctions ont été assignées au thymus :

1) *fonction nucléo-protéique*. C'est la fonction la mieux établie. Le thymus serait un réservoir de nucléines, qu'il libérerait suivant les besoins de l'organisme. Ainsi, le jeûne et les maladies chroniques entraînent une mise en liberté des nucléo-protéines et une régression de la glande. Liesegang, se basant sur l'hypothèse que les nucléines ont pour rôle de neutraliser l'acide phosphorique circulant, attribue les troubles de la croissance squelettique à une intoxication acide résultant d'une insuffisance de cette fonction.

2) *fonction érythro- et leucopoïétique*. On est généralement d'accord que ce rôle, s'il existe, se limite normalement à la vie fœtale.

3) *fonction anti-toxique et anti-infectieuse*. Cette fonction, basée sur la présence d'éléments réticulo-endothéliaux, est actuellement très discutée.

4) *rôle dans la croissance*.

5) *fonction de maturation sexuelle*.

6) *rôle dans les échanges organiques*. L'insuffisance thyroïdienne entraînerait une déficience calcique, une augmentation du taux de l'acide phosphorique circulant, et un ralentissement de la mobilisation des chlorures (Parisot et Richard). Cependant, plusieurs auteurs (Nitzescu et Benetato, Martinetti) ont noté une hypophosphatémie chez des animaux éthyms. Nitsche (1930) a réussi à extraire deux

substances distinctes du thymus : l'une abaissait la calcémie du lapin, tandis que l'autre diminuait le P inorganique et abaissait le métabolisme basal de 22,9 %. Ces derniers résultats sont à rapprocher de ceux de Martin et Odinet, qui remarquèrent, au cours du traitement par l'opothérapie thymique, une baisse du MB variant entre 15 et 20 %, dans la plupart de leurs cas.

7) *rôle nerveux et musculaire.* Le rôle du thymus dans la fatigue musculaire paraît démontré par plusieurs expériences : Klose et Vogt, pratiquant la thymectomie chez le chien, notent, après une période de latence, un épuisement rapide des muscles. Par contre, Müller a pu, dans certains cas, reproduire, par des injections répétées, d'extrait thymique, une fatigue semblable à la fatigue physiologique. Tout récemment, Adler (1937) a réussi à reproduire une myasthénie typique chez le chien par des injections d'extrait thymique aqueux et par des transplantations répétées de tissu thymique. De même que chez l'homme, les symptômes de fatigue disparaissaient après un traitement par le prostigmine, pour réapparaître 6 heures plus tard. Ces expériences, de la plus haute valeur pathogénique, restent, cependant, à confirmer. Suivant Basch, les injections intra-veineuses d'extrait thymique produiraient une augmentation de l'excitabilité galvanique des nerfs.

Pathologie Générale du Thymus

La pathologie, très variée, du thymus comprend, au point de vue anatomique, des *lésions élémentaires* (involution et hyperplasie), des *inflammations*, et des *tumeurs*, et au point de vue clinique les syndromes d'*hyperthymie*, d'*hypothymie* et d'*athymie*, et l'état appelé *thymo-lymphatique*. Nous étudierons les tumeurs thymiques, auxquelles nous ajouterons l'étude des hyperplasies thymiques, dans le chapitre suivant.

Les *lésions inflammatoires du thymus*, dont l'étude clinique n'est guère ébauchée encore, comprennent : 1) les *thymites aiguës*, secondaires à des infections générales ou de voisinage, et évoluant parfois vers la suppuration ; 2) les *thymites chroniques*, rares, caractérisées par une sclérose

collagène intense ; et 3) les *thymites spécifiques*, tuberculeuses, syphilitiques et autres. La thymite tuberculeuse est presque toujours secondaire à une atteinte ganglionnaire trachéo-bronchique ; la thymite hérédosyphilitique est caractérisée par une lésion particulière, l'abcès de Dubois.

Le *syndrome d'hypertrophie thymique* de la première enfance, actuellement assez rare, se caractérise par : 1) des signes de compression trachéo-bronchique et veineuse : dyspnée continue, plus marquée à l'inspiration, avec cornage, et tendances à des paroxysmes ; cyanose de la face, turgescence des veines du cou, tension des fontanelles. La voix et la toux ne subissent aucun changement ; 2) des signes physiques : zone de matité thymique à la percussion ; à la radio, ombre médiane, souvent asymétrique, à bords latéraux convexes, débordant largement le manubrium ; 3) la mort souvent subite. Nous verrons qu'on a rapproché les phénomènes terminaux de la myasthénie de la mort subite d'origine thymique.

L'état désigné par le terme « *thymo-lymphatique* » présente beaucoup d'obscurités. Cet état est caractérisé par l'hypertrophie du thymus, associée à une hyperplasie de tous les organes lymphoïdes, rate, ganglions, amygdales, follicules lymphoïdes de la base de la langue et de l'intestin, une hypoplasie de l'aorte et des organes génitaux, une lymphocytose marquée, des phénomènes anaphylactiques, et des symptômes de compression avec dyspnée, stridor inspiratoire, sténose trachéale, et asthme thymique. Le « British Medical Research Council », après une étude analytique de 680 cas, a conclu que cet état ne constitue pas une entité clinique.

Quant au *syndrome de l'insuffisance thymique*, son étude n'est encore qu'ébauchée. En plus des troubles de la croissance squelettique, déjà notés, après la thymectomie expérimentale chez le jeune animal, l'ablation thymique amène en même temps un véritable état de déchéance psychique ou idiotie thymique. Ces constatations ont été rapprochées de celles de Bourneville, qui remarqua chez 75 % des enfants idiots une aplasie thymique. Le rôle de l'insuffi

sance thymique dans l'ectopie testiculaire et dans l'obésité dystrophique prépubertaire a été surtout étudié par Lereboullet. Rappelons, enfin, quelques cas tout à fait exceptionnels d'athymie rapportés dans la littérature ; ils n'ont aucune importance pratique.

TECHNIQUE DE L'ETUDE NECROPSIQUE ET HISTOLOGIQUE DU THYMUS

Nous sommes très obligé à M. Hornet, chef du laboratoire du service du Prof. agrégé Alajouanine, pour les précisions qui suivent :

I. — Récolte à l'Autopsie du Thymus, des Restes Thymiques, ou des Tumeurs Thymiques.

Après l'incision de la peau sur la ligne médiane, allant de l'ombilic jusqu'à 2 cm. au-dessus de la fourchette sternale, séparer les parties molles du plastron sterno-costal antérieur.

Extraction au costotome, du plastron osseux sterno-costal, et désarticulation sterno-claviculaire, et de l'articulation de la première côte avec le sternum.

Incision des insertions antérieures du diaphragme.

On soulève le plastron sterno-costal par en bas, séparant au ras du plan osseux les parties molles.

Le thymus normal doit être disséqué dans ses deux régions, médiastinale antérieure (au devant du péricarde et des gros vaisseaux cardiaques), et cervicale (prétrachéale).

Les restes du thymus involué doivent être recherchés avec attention dans la masse grasseuse, un peu diffuse, de ces mêmes régions. Ce n'est souvent qu'à un examen histologique qu'on découvre des nodules de la glande.

Quant aux tumeurs, leur volume et leur forme variable imposent dans chaque cas une dissection particulière. En principe, toute tumeur de la partie haute du médiastin antérieur doit être suspectée d'être d'origine thymique. Deux cas peuvent se présenter. Dans le premier, on trouve une

tumeur volumineuse située devant la trachée et les gros vaisseaux, s'insinuant contre la face interne des poumons ; la dissection est rendue facile par la présence d'une capsule fibreuse résistante. D'autres fois, on est en présence de nodules tumoraux uniques, ou multiples, unis à, ou séparés d'un thymus normal.

II. — Techniques Histologiques Appropriées pour l'Etude du Thymus et de ses Anomalies.

Fixation : On peut fixer toutes les tumeurs dans le formol à 15 %, ce qui permet de réussir toutes les techniques de coloration. Au besoin, pour certaines colorations, on peut fixer de nouveau les fragments dans des fixateurs spéciaux, tels que le liquide de Bouin, le fixateur de Helly, etc.

A. COLORATION GENERALE.

1. *Hématéine-Eosine.*

Fixation : n'importe laquelle.

Inclusion : à la paraffine.

Colorer 2 minutes dans la solution d'hématéine acétique ; laver ; colorer de nouveau dans l'éosine (30 secondes) ; laver ; déshydrater ; éclaircir dans le xylol-phéniqué ; monter dans le baume du Canada.

B. — COLORATIONS SPECIALES.

2. *Van Gieson.* - Cette méthode présente l'intérêt de mettre en évidence les fibres conjonctives, colorées électivement en rose.

Fixation et Inclusion - comme précédemment.

Coloration - 1^{re} temps. Colorer 20 minutes dans l'héματοxyline - perchlorure de fer - acide chlorhydrique, *préparée au moment de la coloration.*

II^e temps. Laver dans l'eau, et différencier dans l'alcool-acide chlorhydrique (1 minute).

III^e temps. Colorer ½ minute dans fuschsine-picrique ; enfin, laver, déshydrater, éclaircir, monter.

3. *Méthode de Nissl* - employée en neuro-histologie, convient aussi pour l'étude du thymus.

Fixation - formol ou alcool.

Inclusion - paraffine ou celloïdine.

Coloration - 1er temps. Colorer pendant 24 heures à 37° dans une solution aqueuse de thionine à 1 pour 1000.

Ile temps. Laver et différencier dans la créosote de hêtre.

IIIe temps. Xylol, puis Baume.

C. IMPREGNATION ARGENTIQUE.

Convient pour la mise en évidence des fibres conjonctives et des fibres de réticuline (diagnostic différentiel avec les ganglions lymphoïdes).

4. *Impregnation avec le liquide de Bielschowsky.*

Fixation - formol.

Inclusion - congélation (de préférence), ou paraffine.

Pour la congélation :

a) Les pièces restent 3 jours dans une solution de $\text{NO}_3 \text{ Ag}$ à 2 %.

b) Lavage rapide à l'eau distillée.

c) Passer 20 minutes dans la solution d'argent ammoniacal.
sol $\text{NO}_3 \text{ Ag}$ à 10 % 5 cc.
ajouter 5 gouttes de NaOH , sol. à 40 %.

Dissoudre le précipité avec ammoniacque, goutte à goutte.

Compléter jusqu'à 25 cc. avec de l'eau distillée.

d) Lavage.

e) Réduction dans formol neutre à 20 % (2 à 3 minutes).

f) Lavage.

g) Virer dans sol. à 1/500 de chlorure d'or.

h) Fixer dans sol. d'hyposulfite de soude à 5 %.

i) Laver.

j) Déshydrater, éclaircir, monter dans le baume du Canada.

IV. — ASPECTS DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE. ESSAI DE CLASSIFICATION.

C'est à Jones et Bell (1916) que revient le mérite d'avoir remarqué que les néoplasies thymiques associées à la myasthénie sont, pour la plus grande partie, des tumeurs bénignes, bien encapsulés, de petit volume, ne provoquant pas des signes de compression. Cependant, la nature véritablement néoplasique de ces anomalies thymiques est mise en question par plusieurs auteurs. Pour Hart (1915), Jones et Bell, Norris (1936), ces tumeurs benignes peuvent aussi bien être considérées comme des formes spéciales d'hyperplasie thymique.

Nous allons étudier d'abord les aspects macroscopiques et histologiques des anomalies thymiques associées à la myasthénie : 1) tumeurs ; 2) hyperplasies ; et 3) « persis-tances ». Nous verrons, ensuite, quels essais ont été fait en vue d'une classification de ces anomalies. Mais, auparavant, il faut essayer de résoudre ces deux questions : Que faut-il entendre par une tumeur thymique ?, et, Quand faut-il considérer une tumeur médiastinale comme étant d'origine thymique ?

Une tumeur thymique primitive peut être définie comme une néoformation cellulaire ou tissulaire, dont l'origine est un ou plusieurs des éléments constitutifs de la glande thymique, depuis son premier bourgeonnement épithélial jusqu'à la fin de son involution, et qui est caractérisée par un bouleversement plus ou moins marqué de la structure normale de l'organe. Ce bouleversement peut se manifester sous divers aspects : perte de la différenciation en zones corticale et médullaire, disparition de la lobulation normale, prédominance des éléments thymocytaires, prédominance des éléments réticulaires. Comme dans toute tumeur, on peut

rencontrer diverses formes d'atypies cellulaires et de monstruosités nucléaires. Dans l'hyperplasie simple, par contre, la structure ordonnée de l'organe reste généralement reconnaissable. Cependant, outre l'hyperplasie simple, Mott et Barrada distinguent, dans la myasthénie, l'hyperplasie avec changements dégénératifs et prolifératifs. Le diagnostic de tumeur thymique dans la myasthénie ne pourra être affirmé, le plus souvent, qu'après l'examen microscopique. Toutefois, l'examen microscopique pourra suffire à caractériser une néoplasie, si l'on constate des métastases ou un envahissement des organes environnants.

Les critères qui autorisent à considérer une tumeur médiastinale comme étant d'origine thymique peuvent être ainsi résumés :

1) Topographie - La tumeur doit être située dans la région normalement occupée par le thymus. Cependant, les tumeurs très volumineuses refoulent les tissus avoisinants et s'étendent dans le médiastin postérieur. On peut rencontrer, aussi, des tumeurs développées aux dépens de nodules aberrants, c'est-à-dire, à une distance plus ou moins grande du thymus normal.

2) Structure - La tumeur doit être solide et encapsulée.

3) Il ne doit pas exister une autre néoplasie, pouvant être considérée comme primitive.

4) Enfin, le critère histologique reste le principal pour décider de la nature thymique ou non de la néoplasie.

ASPECTS MACROSCOPIQUES DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE

A.) TUMEURS THYMIQUES. — Les tumeurs thymiques rencontrées dans la myasthénie sont caractérisées, macroscopiquement, par leur bénignité anatomique. Nous allons passer successivement en revue leur siège, forme, dimensions, poids, coloration, aspect de la surface libre, consistance, aspect de la surface de section, aspect de la capsule, et, enfin, les rares adhérences et métastases.

a) *Siège* - La situation des tumeurs thymiques n'est autre que celle normalement occupée par la glande thymique, à savoir : la loge thymique au cou, et la partie supérieure

du médiastin antérieur au thorax, dans le triangle interpleural, au-devant des gros vaisseaux, et derrière le sternum. Nous avons déjà remarqué, cependant, que les tumeurs volumineuses peuvent, en refoulant les tissus, s'insinuer dans le médiastin postérieur. En outre, retenant la possibilité d'une tumeur naissant dans un thymus aberrant, il faudra porter les recherches nécropsiques sur les parties latérales du thymus, le long des vaisseaux du cou, et entre les cornes thymiques et le bord inférieur du corps thyroïde.

b) *Forme* - La forme du thymus en état de néoplasie varie non seulement suivant la nature et la durée du processus tumoral, mais également selon la forme avant la maladie. Les tumeurs associées à la myasthénie n'altèrent que peu, en général, la forme du thymus normal ; c'est-à-dire, qu'on rencontre une masse en forme de fer à cheval avec deux prolongements effiliés en haut, atteignant presque le corps thyroïde. Parfois, les deux prolongements supérieurs manquent, et la glande prend alors une forme arrondie ou ovoïde, mais l'encoche inférieure paraît beaucoup plus constante. Les grosses tumeurs atteignant le volume d'un poing prennent une forme ovoïde. Dans le cas d'Alajouanine, Hor-net, Thurel et André, elle avait la forme d'un cœur renversé. Parfois la tumeur apparaît comme un nodule appendu au thymus normal ; cette forme nodulaire est revêtue également par les tumeurs thymiques aberrantes.

c) *Dimensions* - Tous les diamètres du thymus peuvent être agrandis par le processus tumoral, mais c'est l'épaisseur, surtout, qui paraît subir l'augmentation relative la plus marquée. Le volume de la tumeur est généralement restreint, atteignant la grosseur d'un œuf ou d'une mandarine. Dans l'observation d'Alajouanine sus-citée, son volume était celui d'un gros cœur.

d) *Poids* - Le poids de la tumeur est proportionnel à son volume. Les chiffres donnés par les divers auteurs montrent que le tissu thymique est plus léger que l'eau, environ 1,5 cm³ de tissu correspondant à 1 gr. Nous avons déjà remarqué qu'en raison de l'involution physiologique de la glande, le poids n'est qu'un critère contestable du processus tumoral. A un poids de moins de 10 gr. chez un vieillard

peut correspondre une néoplasie indéniable, et il est très vraisemblable que nombre d'observations de « thymus persistant » doivent être classé comme des néoplasies.

e) *Coloration* - Normalement blanc-rosé chez l'enfant, gris-jaunâtre chez l'adulte, jaunâtre chez le vieillard, la glande thymique en état de néoplasie subit un changement de coloration en rapport avec sa vascularisation et la densité du tissu tumoral. Elle prend une teinte rouge-brunâtre ou pourpre si le tissu est riche en néo-capillaires, une coloration blanc-laiteuse, au contraire, s'il y a prédominance d'un tissu dense et scléreux, jaune clair, enfin, si le tissu est dégénéré.

f) *Surface Libre* - Les tumeurs thymiques dans la myasthénie gardent l'aspect lisse de la surface du thymus normal. Suivant le nombre des nodules tumoraux qui s'extériorisent à la surface de la glande, celle-ci présente soit un aspect nodulaire unique, soit des bosselures multiples de toutes dimensions.

g) *Consistance* - La consistance permet de diviser les néoplasies thymiques rencontrées dans la myasthénie en deux groupes opposés : celles qui sont molles, et celles qui sont dures. La tumeur thymique se montre le plus souvent d'une consistance ferme, ligneuse même, criant sous le scapel. D'autres fois, elle est d'une mollesse extrême, plus molle même qu'un thymus d'enfant. Entre ces deux extrêmes se rencontrent tous les intermédiaires.

h) *Aspect de la Tranche de Section* - La surface de section, parfois lisse et homogène, se montre le plus souvent parsemée de nombreux points et stries de couleur blanche ou rouge-foncée. Les points ou noyaux blancs représentent de petites zones de calcification, les bandes rouge-noir sont les indices de zones hémorragiques ; celles-ci occupent parfois une étendue considérable du tissu tumoral. Déjà à l'œil nu, l'aspect lobuleux ou non de la glande est souvent reconnaissable. La surface de section laisse soudre, le plus souvent, un suc crémeux, jaunâtre, teint en rouge, parfois, s'il y a des zones hémorragiques. Sa coloration varie suivant l'état de sclérose, de vascularisation, et la présence de zones

hémorragiques d'un blanc-grisâtre à un rouge foncé, en passant par le rose clair et le rouille. Sa consistance confirme généralement l'impression qu'on avait avant la section.

i) *Capsule* - Normalement mince et délicate, mais résistante, d'une épaisseur de quelques dixièmes de mm., la capsule thymique réagit précocement au cours des processus néoplasiques par un épaississement atteignant parfois plusieurs millimètres. Elle montre souvent des zones de calcification, et prend parfois un aspect hyalin.

j) *Adhérences et Métastases* - La capsule thymique adhère normalement assez fortement par sa face postérieure au sac péricardique ; ailleurs, le thymus est facilement décollable des organes environnants. Les tumeurs anatomiquement bénignes de la myasthénie ne montrent qu'une tendance faible ou nulle à contracter des adhérences avec les lobes pulmonaires supérieurs. Le cas de Meggendorfer est une exception. Ici, la tumeur englobait les vaisseaux de la base du cœur et le pneumogastrique gauche, et adhéraît solidement aux parties antéro-supérieures des deux poumons. Un grand nombre de métastases des tumeurs thymiques rapportées dans la myasthénie prêtent à discussion quant à leur origine thymique. En effet, la nature métastatique des infiltrations lymphoïdes dans les muscles n'est plus admise actuellement. Quant aux autres métastases trouvées à côté d'un thymus néoplasique dans la myasthénie, elles se limitent presque toujours aux organes thoraciques.

B. — *HYPERTROPHIES THYMIQUES*. - Les hypertrophies thymiques associées à la myasthénie atteignent parfois un volume considérable. En général, ce sont les dimensions verticale et transversale qui sont les plus augmentées, l'épaisseur étant relativement moins atteinte. La forme du thymus normal est mieux conservée que dans le cas d'une tumeur. Le plus souvent, les deux lobes sont également atteints ; quelquefois, au contraire, l'hypertrophie porte sur un seul lobe, l'autre lobe restant à l'état de corps adipeux. La consistance de la glande hypertrophiée est généralement dense ou dure. A la coupe, on ne rencontre, généralement, aucune évidence de nécrose ou de malignité. La capsule est

épaissie. Quant aux adhérences, elles se rencontrent beaucoup moins fréquemment que dans les cas de néoplasies. Enfin, il n'existe pas de métastases. Cependant, toutes ces différences ne sont pas absolues, et le diagnostic entre hypertrophie et tumeur ne pourra qu'exceptionnellement être fait d'après l'examen macroscopique seul.

C. — « PERSISTANCES » THYMIQUES - Les cas décrits sous la dénomination de thymus persistant, ou de reviviscence thymique, ou de sub-involution thymique forment un groupe disparate, ne se prêtant à aucune description d'ensemble, et comprenant vraisemblablement des néoplasies discrètes dans un thymus involué, des hyperplasies légères, des inflammations chroniques, et des thymus normaux. Macroscopiquement, toutefois, on observe de petits nodules, de couleur gris-rougeâtre, perdus dans un tissu celluloso-graisseux dense. Dans ce cas, il est absolument nécessaire de faire l'examen histologique pour pouvoir affirmer qu'il s'agit seulement d'une persistance ou, au contraire, d'une néoplasie.

ASPECTS HISTOLOGIQUES DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE

A. TUMEURS THYMIQUES. — Avant d'aborder l'étude d'ensemble des aspects histologiques des néoplasies thymiques associées à la myasthénie, il convient de mettre en relief la fréquence relative de la disparition de la lobulation normale de la glande thymique dans ces processus tumoraux. Cette absence s'accompagne d'une absence de différenciation en zones corticale et médullaire, et, le plus souvent, aussi, d'une absence de corpuscules de Hassal. Comme l'a remarqué Bell, la glande thymique prend alors l'aspect d'un thymus fœtal avant la différenciation en deux zones distinctes, et avant l'apparition des corpuscules de Hassal. Ces corpuscules, en effet, n'apparaissent qu'avec la formation de la médullaire. La plupart des tumeurs thymiques dans la myasthénie gardent, cependant, l'aspect lobulé caractéristique du thymus normal.

Un deuxième fait qui mérite d'être remarqué est la fré-

quence de zones hémorragiques au sein du tissu tumoral.

Troisièmement, il y a à noter la grande fréquence de petites cellulaires thymiques rondes, ou thymocytes, disséminés ou disposés en foyers dans la capsule thymique.

Enfin, un fait d'observation, dont la signification est très discutée, a été l'objet de nombreuses descriptions détaillées. C'est la présence d'espaces ou lacunes, centrés par un vaisseau sanguin qui ne remplit pas tout l'espace, et bordés par une couche de cellules cylindriques ou cubiques courtes, disposées en palissade perpendiculairement à la lacune. Rapportée pour la première fois par Mandlebaum et Celler, qui ont interprété ces lacunes comme des espaces lymphatiques, cette disposition a été retrouvée par Jones et Bell, par Mott et Barrada, Gold, Wu, et autres, mais leur première interprétation a été contestée. Bell, suivant ces cavités par des sections en série, les a vu dériver des gros septa interlobulaires ; elles ne seraient, donc, pas de vaisseaux lymphatiques.

Nous ferons l'étude d'ensemble de l'histologie des néoplasies associées à la myasthénie en considérant d'abord les divers éléments constitutifs du thymus dans ces tumeurs : thymocytes, réticulum, cellules épithélioïdes et cellules lymphoïdes, corpuscules de Hassal, capsule et septa, vaisseaux, enfin cellules géantes et formations spéciales ; ensuite, nous étudierons les aspects microscopiques généraux de ces tumeurs thymiques.

a) *Thymocytes* - Nous avons déjà remarqué leur situation fréquente autour des vaisseaux sanguins, surtout autour des capillaires. Parfois très abondants, constituant la majeure partie cellulaire de la néoplasie, les thymocytes sont d'autres fois assez rares, mais ne manquent jamais dans les tumeurs thymiques. Parfois disséminés de façon diffuse, ils se trouvent ailleurs groupés en petits foyers. Leurs noyaux présentent souvent des altérations ou des fragmentations.

b) *Réticulum*. - Normalement délicat, riche en fibrilles, le réticulum syncytial arrive parfois à constituer l'élément cellulaire prédominant de la néoplasie thymique. Le plus souvent disposées en rubans ou en cordons désordonnés à

limites cellulaires incertaines, les cellules réticulaires se trouvent parfois étroitement tassées les unes contre les autres, en forme de nappe.

c) *Cellules Macrophagiques et Cellules Lymphoïdes.* - Les cellules macrophagiques, décrites parfois sous le nom de cellules épithélioïdes, et les éléments thymocytaires volumineux, ou cellules lymphoïdes, ne présentent généralement rien de particulier dans les tumeurs thymiques.

d) *Corpuscules de Hassal.* - Nous avons déjà remarqué l'absence fréquente des corpuscules de Hassal dans les tumeurs sans lobulation avec prédominance nettement thymocytaire. Loin d'être un argument contre la nature thymique d'une tumeur médiastinale, l'absence de corpuscules de Hassal constatée sur une coupe de néoplasie médiastinale montrant des éléments cellulaires, tels que ceux qui se trouvent dans le thymus, pourrait être un argument en faveur de cette origine. Dans la majorité des tumeurs thymiques, cependant, où l'aspect est proche de celui du thymus adulte, on rencontre des corpuscules. Ceux-ci présentent une diversité de formes et de dimensions, correspondant à tous les stades de développement de ces éléments. Les uns sont petits, concentriques, ressemblant typiquement à un bulbe d'oignon ; d'autres sont assez gros, vacuolaires. Quelques corpuscules montrent une dégénérescence calcaire ou hyaline ; d'autres sont kystiques et donnent l'impression de former par leur confluence les gros kystes souvent rencontrés dans le thymus pathologique.

e) *Capsule et Cloisons Conjonctives.* - La capsule thymique se montre le plus souvent formée d'un tissu fibreux dense et épais, parfois mêlé de fibres élastiques ; quelquefois, elle présente un aspect hyalin. Dans le stroma de fibres collagènes, l'examen permet parfois de distinguer deux zones : une zone périphérique, formée de fibres épaisses, riches en vaisseaux à paroi musculieuse ; et une zone centrale, à fibres grêles, espacées, contenant surtout des capillaires ; de cette zone partent les septa conjonctifs qui cloisonnent la glande. Nous avons déjà noté la présence d'infiltrations thymocytaires dans la capsule ; ces infiltrations auxquelles s'ajoutent parfois des globules rouges, se trouvent en

petits amas dans la zone interne, groupés autour des capillaires. Les cloisons conjonctives, épaisses et fibreuses, souvent irrégulières, riches en vaisseaux, montrent parfois des zones de nécrose, et des amas de thymocytes et de pigment sanguin.

f) *Vaisseaux*. — L'examen montre, généralement, une prolifération marquée des néo-capillaires, distendus par des globules rouges; les autres vaisseaux, à parois minces, montrent une prolifération moins intense. Par endroits, on peut remarquer, dans certaines tumeurs, un espace périvasculaire séparant en quelque sorte le vaisseau du tissu tumoral environnant. Les cellules tumorales au contact immédiat de cet espace montrent, alors, une disposition particulière; elles se trouvent rangées en palissade, perpendiculaires à cet espace. La signification de cette disposition particulière, qui s'observe aussi au niveau des septa, reste encore à déterminer. La paroi vasculaire présente parfois un dédoublement, d'où résulte un espace intra-pariétal. Ces espaces, aussi bien intra- que extra-pariétaux, sont souvent le siège d'une infiltration de petites cellules thymiques rondes.

g) *Cellules Géantes*. — Leur présence est très inconstante. Ces cellules se rencontrent normalement dans la substance médullaire. On a décrit deux variétés principales: des cellules réticulaires; peu colorables, à limites peu distinctes, distendues par des vacuoles et par des débris de globules rouges; et des cellules à cytoplasme acidophile avec plusieurs noyaux vésiculaires. Ces cellules géantes sont plus volumineuses que celles rencontrées dans la maladie de Hodgkin (Ewing).

h) *Mitoses*. — C'est un fait curieux que des mitoses n'ont été qu'assez rarement constatés dans les néoplasies du thymus.

i) *Formations Spéciales*. — Enfin, on a décrit des formations rares: des cellules en aiguillon (« prickle-cells ») (Wu). Des cellules éosinophiles n'ont été que rarement observées dans les néoplasies thymiques.

Aspects Histologiques Généraux des Tumeurs Thymiques dans la Myasthénie

Ce qui frappe au premier abord, à l'examen à un faible

grossissement, c'est la division ou non de l'organe en lobules par des cloisons de tissu conjonctif, et la différenciation ou non du parenchyme en zones distinctes, corticale et médullaire. Ces deux phénomènes de lobulation et de différenciation sont tout à fait distincts, et dans leur disparition, il semble bien, si l'on peut en juger par les cas où la lobulation persiste bien qu'il n'existe pas de différenciation en deux zones distinctes, que c'est la perte de la différenciation qui précède la perte de la lobulation. En effet, tandis que des tumeurs thymiques sans lobulation se rencontrent assez souvent dans la myasthénie, il est tout à fait exceptionnel de retrouver la différenciation ordonnée du thymus normal.

Cette ordonnance de la glande normale peut être troublée de 3 façons différentes : 1) par une prolifération marquée des petits éléments ronds du thymus ou thymocytes, donnant à l'organe un aspect uniforme dans les divers lobules et champs microscopiques ; en comparaison, les éléments du réticulum paraissent, alors, insignifiants ; 2) par une prolifération des éléments réticulaires, donnant, également, une image uniforme ; entre les mailles du réseau, on rencontre seulement quelques thymocytes ici ou là ; enfin, 3) par un entremêlement des 2 éléments cellulaires principaux, thymocytes et cellules réticulaires ; l'aspect est, alors, essentiellement variable suivant les champs et les lobules. Dans les endroits où les petites cellules rondes prédominent, on a l'impression d'un tissu cortical, tandis que dans les régions où les cellules sont moins densément tassées, l'aspect rappelle celui de la substance médullaire.

On peut, donc, au point de vue histologique, distinguer deux aspects principaux des néoplasies thymiques associées à la myasthénie : *des néoplasies lobulées, et des néoplasies sans lobulation, à prédominance tantôt thymocytaire, tantôt épithéliale, tantôt mixte.* Il y a lieu de remarquer, cependant, que la lobulation diffère notablement de celle de la glande normale : c'est une lobulation souvent très irrégulière, formée par de larges septa bizarrement disposés. Ces septa se ramifient, parfois, d'un tronc principal, comme les branches d'un arbre ; ailleurs ils s'écartent pour entourer des îlots de tissu adipeux ; ils subissent souvent une transformation

hyaline ; enfin, on y rencontre assez communément des zones de nécrose, d'hémorragie, de calcification, et des amas disséminés de petites cellules rondes.

Le tissu tumoral des *néoplasies lobulées* se présente sous forme d'îlots ou de cordons irréguliers entourés ou parsemés de nombreuses fissures ou lacunes contenant, parfois, des masses de sang libre. L'examen à un faible grossissement, permet déjà de reconnaître diverses espèces cellulaires, dont les plus importantes sont les thymocytes et le réseau syncytial de cellules réticulaires. Suivant ou non la prédominance d'une de ces espèces, on distingue : des néoplasies à prédominance thymocytaire, à prédominance épithéliale, ou à prédominance mixte. *On remarque, le plus souvent, des corpuscules de Hassal.* Enfin, on observe assez souvent des espaces périvasculaires, limités par une couche palissadique de cellules cubiques ou cylindriques courtes, disposées perpendiculairement à l'espace ; la signification de ces espaces, souvent infiltrés de thymocytes, reste obscure. Parfois, on note des espaces semblables dans la paroi même des vaisseaux.

Les *néoplasies thymiques non lobulées* se distinguent, également, en 3 groupes, suivant la prédominance ou non des éléments thymocytaires ou réticulaires : tumeurs à thymocytes, tumeurs d'aspect épithélial, et tumeurs mixtes. Fait remarquable, *les tumeurs sans lobulation ne montrent pas, le plus souvent, des corpuscules de Hassal.* L'aspect de ces tumeurs sans différenciation en zones corticale et médullaire, sans lobulation, et sans corpuscules de Hassal, a été rapproché par Bell et par Norris de celui du thymus embryonnaire. Nous devons remarquer, cependant, qu'entre toutes les tumeurs thymiques que nous venons de décrire il existe des formes de transition.

B. HYPERPLASIES THYMIQUES. — Les aspects histologiques des hyperplasies thymiques ne diffèrent que peu de ceux du thymus normal. La lobulation normale de la glande n'est pour ainsi dire jamais modifiée ; de même, la différenciation en zones corticale et médullaire de la glande normale reste généralement reconnaissable. Ce qui paraît caractériser l'hyperplasie thymique, c'est la vascula-

risation assez intense du tissu glandulaire. Suivant la prédominance relative de la substance corticale ou de la médullaire, on distingue des hyperplasies corticales ou médullaires. Chez l'adulte, l'hyperplasie paraît prédominer au niveau de la zone médullaire, la corticale étant réduite à une couche mince. Cette dernière zone présente une augmentation du nombre et du volume des follicules corticaux, que limitent les cloisons incomplètes intralobulaires.

C. « PERSISTANCES » THYMIQUES. — Ce groupe hétérogène doit être démembré en ses constituants : néoplasies, hyperplasies, inflammations thymiques, ou enfin, thymus normalement involués. Il est à remarquer que l'involution normale de la glande thymique s'accompagne d'une augmentation du nombre des corpuscules de Hassal. Par conséquent, leur absence est indicatrice d'un processus pathologique. Enfin, la vascularisation est beaucoup moins marquée que dans les hyperplasies.

CLASSIFICATION DES TUMEURS THYMIQUES ASSOCIÉES A LA MYASTHENIE

Les tumeurs thymiques rencontrées dans la myasthénie ont été désignées par une terminologie des plus variées : lymphosarcome, angio-endothéliome périlymphatique, épithélioma typique, thymome bénin, lympho-épithéliome, thymocytome, adénome. Leur classification rationnelle est rendue ardue par les deux écueils sur lesquels nous avons déjà insisté : d'une part, le désaccord sur la signification des divers éléments cellulaires du thymus ; d'autre part, la difficulté de déterminer où se termine l'hyperplasie et où commence la néoplasie de la glande. Nous allons suivre assez succinctement les étapes dans l'histoire de la classification des tumeurs thymiques en général ; puis, nous examinerons les bases d'une classification rationnelle des néoplasies thymiques associées à la myasthénie ; enfin, nous essayerons de tirer des déductions pratiques de cette étude.

Les anciens auteurs ne décrivaient que deux formes principales de tumeurs thymiques : des sarcomes, d'origine conjonctive, et des épithéliomes ou carcinomes épithéliaux.

Paviot et Gerest (1896) subdivisent les tumeurs d'origine épithéliale, et proposent une classification des tumeurs thymiques en : 1) tumeurs sarcomateuses ; 2) tumeurs à cellules de type malpighien avec globes cornés ; et 3) tumeurs à corps concentriques.

Oppenheim (1899), rapportant le premier cas de tumeur thymique associée à la myasthénie, fait le diagnostic de *lymphosarcome thymique*.

L'année suivante, Grandhomme (1900) propose le terme « thymome » pour désigner toutes les tumeurs malignes du thymus, terme adopté par Simmonds (1906) qui le réserve, cependant, pour les tumeurs d'aspect lymphosarcomateux nées aux dépens des petites cellules de la substance corticale. Simmonds classait les tumeurs thymiques en : 1) *sarcomes*, nés aux dépens de la trame conjonctive interlobulaire ; 2) *thymomes* ; 3) *carcinomes*, nés aux dépens de la substance médullaire.

Thirolloix et Debré (1907) donnent une nouvelle signification au terme « thymome », l'adoptant pour signifier des tumeurs spécifiques du thymus, consistant en une *prolifération mixte* de tous les éléments cellulaires de l'organe, y compris les corpuscules de Hassal. Leur classification se résume en : 1) tumeurs mixtes, ou thymomes ; et 2) épithélioma pavimenteux typique, lobulé, composé de cellules épithélioïdes de la couche de Malpighi.

Deux contributions importantes, à l'étude des tumeurs épithéliales associées à la myasthénie sont rapportées par Mandlebaum et Celler (1908) et par Claude, Géry et Porak (1914). Les premiers de ces auteurs, décrivant une tumeur semblant issue d'une couche palissadique de cellules entourant des espaces lymphatiques, la désignent comme un angio-endothéliome périlymphatique. Claude, Géry et Porak décrivent un épithélioma primitif typique du thymus, né de la trame épithéliale ; ils le différencient des épithéliomas atypiques jusqu'alors décrits : épithélioma pavimenteux ou épithélioma à lobule inversé, consistant en cellules de type malpighien et en un grand nombre de globes épidermiques.

Hart (1915), rapportant un cas de tumeur thymique, associée à la myasthénie, considère les tumeurs thymiques, de la myasthénie comme des hyperplasies plutôt que comme des néoplasies véritables.

Ewing (1916) insiste sur le rôle des cellules réticulaires dans l'origine des tumeurs thymiques, et garde le terme « thymome » pour désigner les lymphosarcomes thymiques, nés du réticulum.

La même année, Jones et Bell font remarquer que toutes les tumeurs thymiques jusqu'alors rapportées dans la myasthénie sauf une (Meggendorfer), sont des tumeurs anatomiquement bénignes; ces tumeurs, auxquelles ces auteurs réservent le nom de « thymomes bénins », forment un groupe distinct et doivent être considérées comme des formes spéciales d'hyperplasie ou comme des adénomes plutôt que comme des néoplasies vraies.

Bell (1917), se basant sur son étude antérieure du développement du thymus (1906), insiste sur les ressemblances histologiques frappantes entre le tissu tumoral du cas de Jones et Bell, et le tissu thymique fœtal avant la formation des corpuscules de Hassal. Cette tumeur sans lobulation, sans différenciation en zones corticale et médullaire, et sans corpuscules de Hassal, serait, donc, composée de tissu thymique de type fœtal.

La classification de Kayser (1927) n'est qu'une modification de celle, classique, de Simmonds.

Matras et Priesel (1928), adoptant le terme lympho-épithélial, proposé par Regaud (1921) et Schmincke (1921), divisent les néoplasies thymiques en : 1) *tumeurs lympho-épithéliales*, composées d'un tissu épithélial compact et de quelques cellules lymphocytaires disséminées. Babes préfère le terme « lymphoïdo-épithélial » ; 2) *tumeurs lymphoréticulaires*, mixtes également, avec une prédominance des cellules lymphoïdes ; et 3) *tumeurs épithéliales pures*. Nyka divise ces dernières en : a) formes massives ; b) formes réticulaires ; et c) formes microkystiques.

Symmers (1932) revient à la classification de Simmonds. Il rejette le terme « thymome », qui n'évoque aucune image

morphologique bien définie.

Worms et Klotz, dans leur excellente monographie (1936), critiquent ces diverses classifications qui « reposent toutes sur une hypothèse, concernant la nature exacte du thymocyte ». Ils établissent une classification plus morphologique en : *tumeurs typiques* du thymus, caractérisées par une prolifération à peu près égale des cellules épithéliales et des thymocytes auxquelles ils réservent le terme « thymome » ; et *tumeurs atypiques*, dans lesquelles l'un de ces deux types cellulaires prédomine nettement sur l'autre. Chacune de ces variétés se divise en tumeur bénigne et tumeur maligne, selon la présence ou non de métastases, de monstruosité nucléaires, et d'altération de l'état général, ce qui donne : 1) *thymomes, bénins et malins* ; 2) *thymocytomes*, avec prédominance des petites cellules rondes et foncées ; 3) et *épithéliomes*, avec prédominance des cellules volumineuses et claires. A ces variétés, on peut ajouter des tumeurs plus rares, nées aux dépens de la capsule (*sarcomes*), aux dépens des cloisons interlobulaires (*fibromes*), ou des gaines périvasculaires (*périthéliomes*).

Wu (1935), critiquant le terme « thymome » comme étant trop imprécis et impropre, classe la plupart des tumeurs thymiques associées à la myasthénie, y compris les « thymomes bénins » de Bell, dans la catégorie des lympho-épithéliomes, dont il précise les caractères.

Enfin, Brem et Wechsler (1934), et Norris (1936) insistent sur la difficulté de distinguer l'hyperplasie thymique du thymome bénin. Norris, considérant le thymome bénin de la myasthénie comme une hyperplasie très marquée, trace les stades de transition entre hyperplasie simple et tumeur bénigne. Il y aurait d'abord, en cas d'hyperplasie modérée, une perte de la différenciation en zones corticale et médullaire, avec diminution du nombre des corpuscules de Hassal ; ensuite, une disparition de la lobulation et une absence des corpuscules. Donc, le thymome bénin de la myasthénie grave devrait plutôt être considéré comme un adénome du thymus.

La fréquence des diverses variétés de tumeurs thymiques est difficile à établir avec précision à cause de la termino-

logie extrêmement variée et parfois confuse des divers auteurs. L'étude des diverses statistiques montre, cependant, que la plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître la prédominance des tumeurs avec prolifération des thymocytes sur les néoplasies dérivant des autres éléments cellulaires du thymus. Rubaschow (1911), relevant 69 cas de tumeurs thymiques dans la littérature, et rapportant un cas personnel de carcinome, trouve :

	lymphosarcome - 23 cas ;
	lymphome - 3 cas ;
	sarcome - 9 cas ;
	sarcome hémorragique globocellulaire - 1 ;
	fibro-sarcome - 2 cas ;
Sarcomes	sarcome caverneux - 1 cas ;
(52)	sarcome globocellulaire - 3 cas ;
	sarcome fusocellulaire - 1 cas ;
	sarcome globo- et fusocellulaire - 1 cas ;
	sarcome macrocellulaire - 1 cas ;
	lymphadénome - 2 cas ;
	divers - 5 cas ;

Carcinomes (13), dont 5 décrits comme cancers médullaires ;
Divers - 5 cas.

Bell (1917), étudiant 73 tumeurs non en rapport avec la myasthénie, note :

	lymphosarcome - 27 cas ;
	sarcome à cellules rondes - 3 cas ;
	fibro sarcome - 2 cas ;
	sarcomes divers - 19 cas ;
	carcinome - 10 cas ;
	thymome - 6 cas ;
	fibrome - 1 cas ;
	divers - 5 cas.

Crosby (1932) ajoute 114 cas nouveaux au tableau de Rubaschow et Wu (1925) encore 63 cas, ce qui fait un total de 247 cas. Parmi des cas, Wu reconnaît 17 cas de lympho-épithéliome bénin et 3 cas de lympho-épithéliome malin.

Cependant, la prépondérance relative des tumeurs à thymocytes est mise en doute par Shuster, qui croit à la fréquence plus grande de l'épithéliome, et par Bosanquet et

Lloyd (1931). Ces derniers auteurs, étudiant les tumeurs thymiques rapportées de 1919 à 1930, relèvent 43 cas ainsi divisés :

lympho-épithéliome - 12 cas ;

Carcinomes (29) carcinome - 13 cas ;

épithélioma - 4 cas.

Sarcomes (14), dont 10 lymphosarcomes.

Quant aux tumeurs conjonctives telles que des lipomes, ou des myxomes, etc., elles sont d'une grande rareté. Il en est de même des kystes, qui peuvent avoir diverses origines.

De tout ce qui précède, il s'ensuit que la classification des tumeurs thymiques est une chose malaisée. Une grande confusion résulte de l'interprétation arbitraire des petites cellules thymiques comme étant des lymphocytes, ce qui, dans l'état actuel de nos connaissances, est encore très discutable. Par conséquent, nous croyons qu'il y a tout avantage à substituer chaque fois le terme « thymo » au terme « lympho ». Pourtant, le terme « thymome » qui, comme le remarquent Symmers, et Wu, n'a plus aucune signification précise, ayant été employé pour désigner successivement : *toutes les tumeurs malignes du thymus* (Grandhomme) ; *tumeurs d'aspect lymphosarcomateux* (Simmonds, Ewing) ; *tumeurs mixtes du thymus* (Thiroloux et Debré, Worms et Klotz) ; *tumeurs dérivées de l'épithélium thymique* (Bell) ; *carcinome primitif* (Brown) ; *néoplasies et hyperplasies d'origine thymique* (Margolis) ; *lympho-épithéliome* (Bosquet et Lloyd), devrait être abandonné.

En ce qui concerne la classification des tumeurs thymiques dans la myasthénie, nous voyons qu'un certain nombre d'auteurs (Hart, Brem et Wechsler, Norris) doutent de leur nature véritablement néoplasique, et les considèrent plutôt comme des formes extrêmes d'hyperplasie. Bell, bien qu'il admette les réserves de Hart, ne trouve pas d'objection à classer ces tumeurs encapsulées et bien limitées comme de vraies néoplasies. Ces tumeurs bénignes, dérivées de l'épithélium thymique, pourraient, pour lui, être mieux désignées comme des thymomes, terme déjà employé par de nombreux

auteurs. Wu, rejetant le terme thymome comme étant trop imprécis, considère les thymomes de Bell comme des lympho-épithéliomes. Nous avons déjà fait la critique du terme « lympho » en ce qui concerne les tumeurs du thymus. En somme, la nature véritablement néoplasique d'un certain nombre de tumeurs thymiques rapportées dans la myasthénie reste encore actuellement à préciser. Nous croyons, cependant, qu'il serait difficile d'admettre qu'une hyperplasie simple, ou même en partie dégénérative, pourrait aboutir à une perte quasi-totale de la lobulation normale du thymus. Enfin, en ce qui concerne le terme lymphosarcome employé par les premiers observateurs (Oppenheim, Weigert, Goldflam, Hun), la grande majorité des auteurs modernes est d'avis qu'il doit être rejeté de la nosologie.

Une classification rationnelle des néoplasies thymiques rencontrées dans la myasthénie doit actuellement être basée, à notre avis, sur leur *mode d'évolution* et sur leurs *aspects histologiques*. Au point de vue évolutif, les tumeurs thymiques primitives se divisent en deux groupes : *tumeurs bénignes*, et *tumeurs malignes*, suivant leurs tendances envahissantes ou non, la présence ou non de métastases, les signes de compression, l'altération de l'état général. Au point de vue histologique, nous avons vu que les tumeurs associées à la myasthénie se caractérisent, d'une part, par la prédominance plus ou moins marquée d'une lignée cellulaire sur l'autre, ou, au contraire, par l'entremêlement des deux éléments cellulaires principaux avec prédominance variable suivant les champs et les lobules ; et, d'autre part, par la conservation ou non de l'aspect lobulé primitif de la glande.

Nous allons, pas conséquent, diviser les tumeurs thymiques associée à la myasthénie en trois groupes : 1) *tumeurs à prédominance thymocytaire*, auxquelles nous réservons le nom *thymocytomes*, déjà employé par Worms et Klotz ; 2) *tumeurs à prédominance épithéliale*, que nous désignons, d'après notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, par le nom *thymo-épithéliomes* ; et, enfin, 3) *tumeurs mixtes*, ou à prédominance variable suivant les régions examinées. Cette classification est, donc, identique à celle de Worms et Klotz pour les tumeurs thymiques en général. Nous subdi-

visons chacun de ces groupes selon la présence ou non d'une lobulation nette, ce qui donne :

- 1) *thymocytome* : a) lobulé ; b) non-lobulé ;
- 2) *thymo-épithéliome* : a) lobulé ; b) non-lobulé ;
- 3) *tumeurs mixte* : a) lobulée ; b) non-lobulée.

Nous devons remarquer dans cette classification uniquement morphologique, que ces tumeurs ainsi sub-divisées paraissent former une série de transitions, dont on peut considérer les deux extrêmes comme étant le thymocytome non-lobulé et le thymo-épithéliome lobulé. Le thymocytome non-lobulé est caractérisé, en général, par l'absence de corpuscules de Hassal, tandis que l'on rencontre le plus souvent ces corpuscules dans les tumeurs lobulées. Le diagnostic différentiel pourra se poser entre une tumeur lobulée ayant gardé une certaine différenciation en deux zones distinctes, e. g. la tumeur mixte lobulée, et une hyperplasie simple. Le diagnostic, souvent ardu, se fera par la considération de zones de nécrose et de dégénérescence, de la présence ou non de monstruosité nucléaires, et de la variabilité plus ou moins grande des aspects histologiques dans divers champs microscopiques. La classification de Mott et Barrada des hyperplasies rencontrées dans la myasthénie en : 1) hyperplasies simples et 2) hyperplasies avec changements dégénératifs et prolifératifs, montre bien la difficulté parfois considérable de ce diagnostic.

V. — CAS DE MYASTHENIE AVEC ANOMALIE THYMIQUE.

Nous rapportons, d'abord, deux observations recueillies dans le service de notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, à l'hospice de Bicêtre. Nous faisons suivre ces observations de cas relevés dans la littérature, cas que nous divisons en trois groupes principaux : 1) *myasthénie avec tumeur thymique* ; 2) *myasthénie avec hyperplasie thymique* ; et 3) *myasthénie avec « persistance » thymique*. Nous subdivisons, autant que le permet la description anatomique, chacun de ces groupes en tumeurs sans lobulation nette, et tumeurs lobulées. A ces groupes, nous ajoutons quelques observations de myasthénie avec tumeurs médiastinales, dont l'origine thymique, probable, n'a pu être fixée par leurs auteurs. Nous résumons tous ces cas suivant le plan : a) *histoire clinique* ; b) *examen macroscopique du thymus* ; et c) *examen histologique*. Enfin, nous mentionnons les cas de myasthénie sans anomalie thymique constatable, ou avec atrophie thymique.

I. — MYASTHENIE AVEC TUMEUR THYMIQUE.

1) OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LE SERVICE DE M. LE PROF. AGREGÉ ALAJOUANINE A L'HOSPICE DE BICETRE.

Observation 1. - Alajouanine, Hornet, Thurel et André (1936) (1)

Il s'agit d'un homme de 40 ans qui remarqua en décembre 1934 une gêne de la parole en fin de journée. En mars 1935, la mastication des aliments solides devient pénible et parfois se produit un reflux des aliments par le nez ; en mai 1935 le malade est obligé le soir de sou-

(1) Observation publiée dans la « Revue Neurologique », t. 65, No 3, mars 1936, pp. 559-564.

tenir de ses mains sa tête qui a tendance à tomber ; en juillet 1935, les troubles de la phonation, de la mastication et de la déglutition s'accroissent ; les paupières sont tombantes à la fin de la journée ; la marche donne lieu à une fatigue rapide ; il y a de la gêne dans les petits mouvements des mains un peu prolongés. Ces troubles augmentent peu à peu.

Quand nous voyons le malade, au début d'octobre, le diagnostic de myasthénie que suggère déjà l'histoire clinique est confirmé aussitôt par l'examen : facies atone, mâchoire inférieure tombante, ptosis bilatéral avec limitation de l'élévation des globes oculaires et diplopie dans le regard en haut, atteinte faciale bilatérale, paralysie importante du voile du palais et du pharynx, parole nasonnée et s'épuisant vite, parésie s'accroissant à l'effort des muscles du cou et de la racine des membres supérieurs, sans atrophie, ni modifications des réflexes.

Le liquide céphalo-rachidien est normal ; la réaction de Wassermann est négative dans le sang. L'étude humorale est négative. L'examen électrique montre une réaction de dégénérescence discrète et partielle dans les muscles de la face et à la racine des membres supérieurs, sans réaction myasthénique nette.

En dehors de ce syndrome myasthénique qui n'offre qu'une seule anomalie, celle des réactions électriques, deux faits attirent l'attention sur le médiastin : l'existence d'une toux quinteuse par intervalle, s'exagérant ou apparaissant surtout dans le décubitus dorsal ; de plus la percussion révèle une zone de matité parasternale gauche, de forme arrondie, surmontant la région précordiale, sans autres signes fonctionnels, en particulier sans modifications du fonctionnement cardiaque. La radiographie confirme l'existence de ce qui fait supposer la clinique : il existe une ombre volumineuse sus-cœliale, de forme arrondie dans sa partie postérieure, qui laisse libre le médiastin postérieur, accolée à la paroi sternale dans sa partie antérieure. C'est l'image typique d'une volumineuse néoformation thyroïdienne (voir fig.).

La radiographie du thorax en position frontale montre l'existence au-dessus de l'ombre cardiaque d'une seconde ombre ayant la même étendue, et reproduisant grossièrement l'image d'un cœur dont la pointe serait dirigée à gauche. A gauche de la ligne médiane, on voit sa limite qui commence à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs du bord gauche du cœur, à 5 cm. de la ligne médiane. Elle décrit ensuite une courbe assez régulière, quoique légèrement bosselée, à convexité externe, atteignant son maximum à une distance de 8 cm. 1/2 de la ligne médiane. Au niveau du premier espace intercostal, elle approche le bord sternal. A droite, l'ombre dépasse le bord droit du sternum décrivant presque une ligne droite qui s'écarte de lui progressivement de haut en bas. Dans sa partie inférieure, le bord droit de l'ombre anormale fait une courbe à convexité externe plus saillante. On voit donc, que cette ombre occupe l'aire sternale, la dépassant de chaque côté, à gauche plus qu'à droite. En haut, on distingue l'ombre aortique, qui ne montre rien d'anormal.



Cbs. 1. — Radiographie de face (cas d'Alajouanine, Hornet, Thurel et André). Tumeur du thymus ; image donnant l'aspect de deux cœurs superposés.

Sur les radios de profil, on voit que cette ombre occupe le médiastin antérieur. Elle n'est pas animée de battements, et ne paraît pas avoir de rapports avec l'aorte, la trachée, ou les bronches. Quant à sa limite supérieure, elle est difficile à préciser ; toute ce qu'on peut dire, c'est que l'ombre s'amincit au-dessous du manubrium sternal.

Éliminant le diagnostic d'anévrysme aortique, d'adénopathie trachéo-bronchique, ou de néoformation du médiastin postérieur, on conclut à celui de tumeur thymique.

Le malade meurt subitement à la fin d'octobre. Nous n'avons pu faire l'autopsie complète, mais nous avons prélevé un fragment de la tumeur médiastinale au niveau de la partie interne du 2^e espace intercostal gauche ; elle adhérait à la paroi thoracique dont elle était séparée par une capsule de couleur blanc jaunâtre, épaisse d'un millimètre ; la masse tumorale d'aspect uniforme et de consistance molle avait une couleur jaune grisâtre.

Après fixation, des coupes à la paraffine ont été colorées par diverses méthodes (trichrome de Masson, hématoxyline-éosine, Van Gieson et May-Grünwald-Giemsa).



Fig. 1. — En haut, capsule fibreuse épaisse (c). En bas, tissu tumoral avec des zones étendues de nécrose. (Cliché prêté par Masson et C^{le})

L'examen microscopique montre deux zones distinctes : la capsule et la tumeur proprement dite.

La capsule est formée de fibres collagènes épaisses, avec disposition parallèle, et de fibroblastes. Dans son intérieur, il y a des petits vaisseaux qui parfois sont entourés par des éléments d'aspect lymphocytaire. La partie interne de la capsule de laquelle se détachent des cloisons conjonctives qui se dirigent dans la tumeur, contient des amas cellulaires en nodules ou en traînées qui sont des inclusions intracapsulaires de tissu tumoral, bien conservé. La plupart

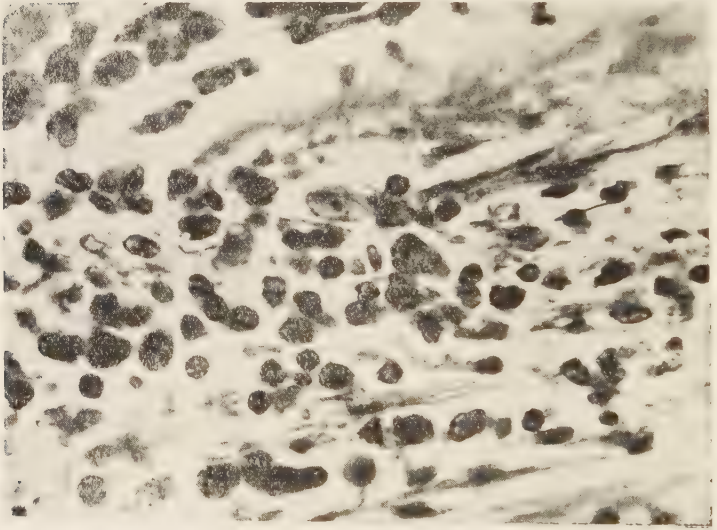


Fig. 2. — Aspect des cellules tumorales. La plupart ont des petits noyaux arrondis, riches en chromatine. On en voit quelques-uns d'aspect épithélial. (Cliché prêté par Masson et C^{ie})

de ces cellules, de la taille d'un lymphocyte, ont une forme ronde, un noyau de même forme riche en chromatine et plusieurs nucléoles. Le protoplasma est réduit et présente les mêmes caractéristiques que les cellules dites thymocytaires. Entre ces cellules se trouve un réti-

culum. On voit en outre de rares cellules d'aspect épithélial.

La tumeur est en grande partie en état de dégénérescence grasseuse, sauf tout près de la capsule.

On reconnaît partout des travées conjonctives, qui réalisent une ébauche de lobulation rappelant celle du thymus embryonnaire et de nombreux petits vaisseaux. Dans les mailles de cette trame on trouve de petites cellules qui ont l'aspect des thymocytes, mais on ne découvre pas de corpuscules de Hassal.

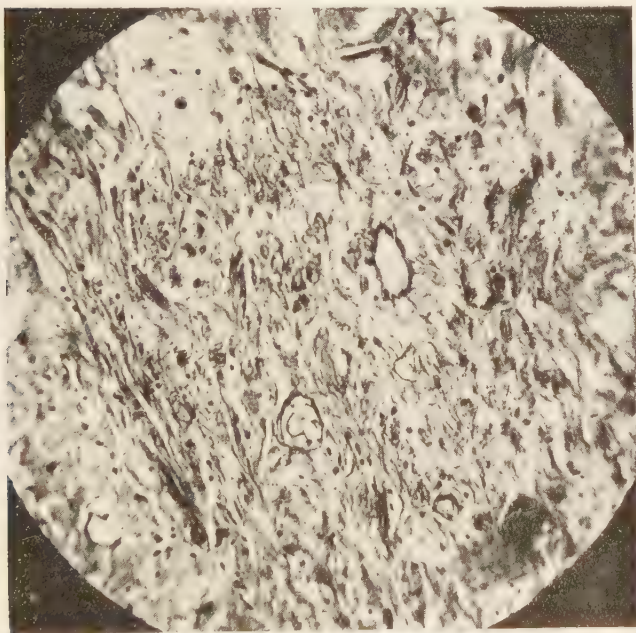


Fig. 3. — Zone en partie nécrosée. On reconnaît des travées irrégulières, des vaisseaux et des petites cellules rondes réduites à un noyau très chromatique (grossissement faible).

(Cliché prêté par Masson et C^{ie})

Dans beaucoup de ces lobules, les cellules, que nous identifions

avec les thymocytes, sont rares, éparses, ou présentent un état spongieux.

En somme, on est devant une tumeur thymique formée par la prolifération de petits éléments d'aspect lymphocytaire, les thymocytes, et par de rares cellules d'aspect épithélial. Elle a une lobulation incomplète, primitive, semblable à un certain stade du développement embryonnaire du thymus. Il s'agit donc dans notre cas d'un thymocytome bénin.

Diagnostic : « Thymocytome bénin, sans lobulation nette ».

* * *

Observation 2. - Alajouanine, Hornet et Morax (1937) (2)

L'histoire clinique, qui est tout à fait classique, débute à quarante ans, chez un homme jusque-là en parfaite santé, en dehors de crises fréquentes de narcolepsie depuis quelques années, crises survenant sans horaire fixe, dès que le sujet était inactif. A l'âge de 40 ans, en 1929, surviennent des troubles moteurs qui s'installent de façon progressive, débutant par le membre supérieur gauche qui devient lourd, difficile à soulever, gênant la marche ; de même, le membre supérieur gauche ne pouvait être levé au-dessus de l'horizontale ; malgré cette allure hémiplegique des troubles, il existait une très grande fatigabilité qui semble avoir été bilatérale, une chute de la tête en avant et une gêne à tourner la tête, et surtout il existait un ptosis de la paupière supérieure gauche apparu progressivement, variant d'un moment à l'autre mais suffisamment marqué pour qu'il n'y eut pas de diplopie notable. A cette date, l'examen du sang et du liquide céphalo-rachidien furent négatifs et, néanmoins, le malade subit un traitement par le novarsénobenzol qui coïncide avec une amélioration des troubles ; au bout de trois mois, le ptosis avait disparu, la gêne à maintenir la tête droite également, la fatigabilité disparaissait et le sujet apparemment guéri, peut reprendre son travail.

Jusqu'en 1935, pendant 6 ans, sans aucun traitement, il n'y a plus aucun trouble, même pas de fatigabilité. A cette date, reparait le ptosis de la paupière supérieure gauche ainsi que de la diplopie dans le regard latéral ; la voix devient sourde et s'affaiblit dans la parole ; la fatigabilité est très marquée. Bien qu'un traitement antisypilitique ait encore été repris de façon active, il n'y a pas d'amélioration et c'est alors que le malade entre dans notre service de l'hospice de Bicêtre, le 1^{er} décembre 1936.

Il accuse de la fatigabilité, de la gêne de la mastication, de la déglutition et de la phonation, qui, à peine existant au réveil, vont en s'accroissant en cours de journée pour atteindre leur maximum le soir.

A l'examen on est frappé aussitôt par le ptosis bilatéral, la fixité des globes oculaires, l'atonie du visage, le caractère nasonné de la

voix.

Le ptosis est bilatéral, prédominant à gauche, assez variable d'un moment à l'autre de la journée, toujours plus marqué le soir. La motilité des globes oculaires est pratiquement abolie dans toutes les directions et le malade substitue aux mouvements des yeux les mouvements de la tête ; par contre, les réactions pupillaires sont normales.

Les mouvements de la langue, du voile du palais, du pharynx sont de très faible amplitude : la voix est nasonnée et son timbre anormal augmente rapidement si l'on fait se prolonger l'élocution comme

(2) Observation publiée dans la « Revue Neurologique », t. 68, No 6, déc. 1937, pp. 871-875.

dans l'épreuve de compter jusqu'à 50 ; les troubles de la déglutition sont surtout marqués pour les liquides qui reviennent par le nez ; la force des masticateurs s'affaiblit très rapidement ; la force de flexion et d'extension de la nuque est très touchée.

À un niveau des membres, la force musculaire, nettement diminuée aux membres supérieurs, paraît d'abord normale aux membres inférieurs ; mais aux quatre membres l'exécution d'une série de mouvements successifs fait apparaître rapidement une diminution de force progressive. Les réflexes tendineux et cutanés sont normaux, la sensibilité est intacte.

L'appareil respiratoire est normal, il n'y a pas à la percussion de la région thoracique de matité correspondant à la région thymique ; il y a eu à plusieurs reprises des crises transitoires de dyspnée. Le cœur est normal ; il n'y a pas de tachycardie.

L'évolution s'est poursuivie pendant 4 mois où l'on a noté des alternatives d'amélioration et d'aggravation. Le traitement a consisté en injections de prostigmine et en injections d'extraît surrénal total ; c'est ce dernier traitement qui a donné lieu à l'amélioration la plus nette. Mais à la fin de mars, la situation s'aggrave considérablement : la fatigabilité est très grande, les troubles de la déglutition deviennent très importants, et portent également maintenant sur les aliments solides ; amaigrissement, du fait de la gêne de l'alimentation, s'accroît rapidement.

C'est à ce moment qu'apparaissent au niveau du membre inférieur gauche des douleurs à type de brûlures vives et de picotements, une rougeur diffuse du pied et des orteils, de l'œdème s'étendant jusqu'à la partie inférieure de la jambe. L'étude oscillométrique révèle une vaso-dilatation marquée par rapport au membre inférieur droit ; ces troubles disparaissent en même temps que l'on supprime la prostigmine.

Le 16 avril 1937, le sujet est pris brusquement de dyspnée qui très vite revêt une grande intensité ; la température s'élève à 38°5 ; progressivement, apparaît une cyanose des téguments et de la face

et le soir la **mort** survient par asphyxie, sans qu'il y ait eu de modification du cœur, ni du pouls, ni de la tension artérielle, ni de signes d'œdème pulmonaire.

Examen anatomique. — a) **A l'autopsie**, on est frappé par l'intensité de la distension vasculaire diffuse, portant sur l'ensemble des organes, aussi bien sur le système nerveux que sur l'ensemble des viscères.

Les sinus dure-mériens sont gonflés, les vaisseaux des leptoméniges très congestionnés ; il existe un œdème cérébro-méningé important avec distension de l'espace sous-arachnoïdien par du liquide et étalement des circonvolutions ; la même vaso-dilatation méningée existe autour de la moelle ; les muscles, les nerfs, la chaîne sympathique sont également congestifs.

Les viscères sont gorgés de sang ; foie, rate, reins, poumons ont une réplétion sanguine impressionnante. Au niveau du tube digestif, il y a une grosse vaso-dilatation superficielle et pariétale. L'estomac contient un litre et quart de sang ; très congestive, la muqueuse est intacte. L'intestin grêle et le gros intestin sont aussi congestifs, ainsi que le mésentère ; il y a par places du sang dans l'intestin ; la muqueuse, très congestive, n'offre pas de solution de continuité ; les formations lymphoïdes sous-muqueuses font relief offrant l'aspect de plaques de Peyer. Les ganglions lymphatiques thoraciques et abdominaux sont très congestifs.

On trouve dans la région médiastinale antérieure et supérieure une tumeur ovoïde de la grosseur d'un petit œuf de poule, ayant la situation et l'aspect d'une tumeur du thymus.

Il y a aussi deux tumeurs fermes de la grosseur d'une noisette à la partie moyenne de l'œsophage dont elles n'obstruent pas la cavité.

b) **L'examen microscopique** a porté de façon détaillée sur l'ensemble du système nerveux central, périphérique et sympathique, sur l'ensemble des viscères. On peut en résumer ainsi les principales données :

L'examen des muscles révèle des modifications diffuses des fibres musculaires : inégalité de calibre, hypercolorabilité de certaines fibres, légère prolifération des noyaux du sarcolemme : des infiltrations inflammatoires en nodules ou en traînées faites d'éléments mononucléés, et une vaso-dilatation capillaire importante et généralisée.

L'examen du système nerveux cérébro-spinal montre l'absence de lésions parenchymateuses, de réaction inflammatoire, de modifications névrogliques ou myéliniques, dans tous ses segments, y compris le mésocéphale qui fut examiné tout spécialement.

Par contre, on relève des lésions très intenses d'œdème avec vaso-dilatation érythrostate, distension des espaces périvasculaires par une masse translucide, parfois faiblement colorée, aspect effiloché de la trame tissulaire, allant parfois jusqu'à la formation de vésicules claires, œdèmes péricellulaires. Cet œdème est très net dans l'écorce et les noyaux gris, moins net dans la substance blanche ; les parois

des ventricules cérébraux et notamment du III^e ventricule sont particulièrement infiltrées d'œdème ; c'est ainsi que la région des centres végétatifs infundibulo-tubériens est profondément touchée. Les mêmes désordres circulatoires se rencontrent dans le tronc cérébral, mais diminuent vers la région moyenne de la protubérance ; on les retrouve dans la moelle, surtout dans sa région basse. Il n'y a pas de lésion cellulaire des cornes antérieures, des cornes latérales et des colonnes de Clark.

Au niveau de L5, il existe une cavité latérale gauche recouverte d'un épithélium épendymaire, sans modification notable du tissu nerveux adjacent, sauf quelques plages de dilatation vasculaire ; sans contact avec le canal épendymaire, la cavité refoule la substance grise. Cette lésion ne porte que sur un ou deux segments et ne donne pas de dégénération myélinique sus et sous-jacente.

Les ganglions sympathiques ont été examinés au niveau de la chaîne paravertébrale, du ganglion semi-lunaire et de quelques ganglions pariétaux des organes surpris au hasard des coupes. Ils sont le siège d'une vaso-dilatation avec érythrostase et d'un œdème tissulaire intense. Mais en plus de ces lésions aiguës, on décèle des altérations plus anciennes d'ordre inflammatoire et d'ordre cellulaire : les lésions inflammatoires consistent en infiltrations lymphocytaires périvasculaires, les lésions cellulaires consistent en atrophie pigmentaire et conglomération de la substance chromatophile protoplasmique ou en pâleur avec disparition du noyau ; on trouve enfin des altérations des cellules de la capsule (prolifération, augmentation de volume, basophilie protoplasmique).

Les glandes endocrines sont altérées au niveau du thymus et des surrénales.

La tumeur ovoïde trouvée dans la région thymique présente une capsule fibreuse avec travées irrégulières pénétrant à l'intérieur et réalisant une ébauche de lobulation ; il n'y a pas de lobes réguliers comme un thymus adulte, ni de différenciation en centres clairs et périphérie sombre. La capsule ne contient pas d'éléments tumoraux. La majeure partie de la masse cellulaire est représentée par une seule espèce d'éléments caractérisés par un noyau arrondi à chromatine dense et peu de protoplasme visible, donc pas des thymocytes ; il n'y a pas de corpuscules de Hassal. Il s'agit donc d'un thymocytome bénin où une vaso-dilatation intense et un œdème très marqué distendent des masses cellulaires.

Les surrénales, en plus de la congestion et de l'œdème, sont le siège d'infiltrations lymphocytaires en nodules périvasculaires irréguliers situés dans la zone médullaire.

Les viscères sont partout le siège de lésions congestives et œdémateuses : au niveau du foie, les vaisseaux sushépatiques et ceux des espaces portes sont distendus par le sang avec extravasats, les travées cellulaires distendues par l'œdème ; il en est de même au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques, ainsi qu'au niveau du rein

où les tubes sont plus touchés que les glomérules ; le poumon est très congestif avec vaso-dilatation intense, mais les alvéoles restent le plus souvent libres. Le tube digestif offre une vaso-dilatation très intense, surtout sous la muqueuse où il y a de véritables lacs sanguins ; l'axe des villosités de la muqueuse est parcouru par des vaisseaux très dilatés et pleins de sang, avec parfois des hémorragies périvasculaires ; la muqueuse est intacte. Le cœur est normal. Les tumeurs de la paroi de l'œsophage ont l'aspect de fibro-myomes.

Diagnostic : « Thymocytome bénin, sans lobulation nette »

2) OBSERVATIONS RELEVÉES DANS LA LITTÉRATURE.

I). - Tumeurs à Prédominance Thymocytaire (Thymocytomes) a) Sans Lobulation Nette.

Observation 3 - Symmers (1932) (cas XIV)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 52 ans. Début par des troubles de la parole. Mort subite. Durée : 9 mois.

Principaux symptômes : voix nasonnée, indistincte ; gêne croissante de la déglutition ; ptosis de la paupière supérieure gauche ; faiblesse des muscles des mâchoires et du cou ; impossibilité de sortir la langue de la bouche ; figure sans expression

Examen Macroscopique : L'autopsie ne révéla aucune particularité, si ce n'est la présence d'une tumeur dans la région normalement occupée par le thymus. Cette néoplasie, de couleur crème, avait la forme du thymus, et mesurait 12,5 cm. de longueur x 7,5 cm. de largeur x 2,5 cm. d'épaisseur. A la section, sa substance paraissait lisse et homogène, sa consistance assez ferme.

Principaux symptômes : syncopes ; ptosis bilatéral, ayant commencé à droite ; gêne de la mastication et de la déglutition ; parole nasonnée ; difficulté de lever les bras au dessus des épaules. Amélioration des

Examen Histologique : L'examen microscopique de la tumeur montra une oblitération complète de l'architecture normale du thymus par la prolifération diffuse de lymphocytes. Ceux-ci étaient tassés les uns contre les autres dans un stroma peu marqué de tissu conjonctif. Parmi les lymphocytes se trouvèrent de nombreux vaisseaux, tous distendus par des globules rouges.

Diagnostic de l'auteur : lymphosarcome.

* * *

b) Avec Lobulation.

Observation 4. -- Laquer et Weigert (1901)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 30 ans. Début brusque par des vertiges nocturnes, palpitations, angoisse. Mort au milieu de phénomènes d'oppression respiratoire. Durée : 4 ans.

symptômes à la suite d'un alitement de 4 mois, et d'un traitement par : régime, IK, et arsenic. Puis, rechute dès que le malade voulut reprendre ses occupations ; faiblesse des muscles des jambes, de la nuque, du tronc ; parésie des muscles respiratoires.

Examen électrique : réaction myasthénique typique des muscles des membres.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva dans la région thymique du médiastin antérieur une tumeur, de coloration rougeâtre mesurant 5 cm. de longueur, autant de largeur, et environ 3 cm. d'épaisseur, appliquée sur la partie supérieure du péricarde. Sa surface libre était entièrement lisse. Ce néoplasme adhérait au péricarde, mais laissait les gros troncs veineux avoisinants, surtout la veine cave supérieure, entièrement libres. Une partie de la tumeur adhérait au poumon gauche. La surface supérieure de la tumeur, rugueuse à droite, était lisse partout ailleurs.

A la section, le néoplasme, de couleur variant de rouge foncé au rouge clair, se montrait parsemé de noyaux blancs, surtout vers sa face postérieure. Sa consistance était dure à droite, molle à gauche.

Examen Histologique : L'examen microscopique montre des masses nombreuses de sang libre, entourant des îlots de tissu de dimensions variables, tantôt gros, tantôt petits. **Ces derniers se composaient, pour la plus grande partie, de petites cellules lymphoïdes**, identiques aux cellules du thymus normal avec un seul noyau rond, riche en chromatine, et très peu de protoplasme. On remarquait rarement des cellules épithélioïdes, riches en protoplasme, avec un gros noyau pâle, et tenant englobées de plus petites cellules (macrophages), comme on en rencontre dans un thymus normal. Enfin, on remarquait des **corpuscules de Hassal**, en bulbe d'oignon, caractéristiques de la glande thymique.

Les parois de nombreuses petites veines intra-tumorales étaient partiellement détruites et infiltrées par des cellules tumorales, et leurs lumières étaient bourrées de ces cellules. Fait curieux, ces cellules se trouvèrent en nombre considérable dans quelques petites artères.

L'examen des muscles, deltoïde et diaphragme, montra une infiltration des mêmes éléments cellulaires entre les faisceaux musculaires. Les fibres musculaires étaient indemnes, sauf celles englobées dans la tumeur. L'examen du cœur et du péricarde montra des amas de cellules identiques, mais beaucoup moins nombreux.

Diagnostic de l'auteur : lymphosarcome thymique avec métastases musculaires.

Remarques : Bell classe cette tumeur comme un thymome bénin ; Wu, comme un lympho-épithéliome bénin.

Observation 5. - Klose (1912)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 23 ans. Début : ? Mort ? Durée ?

Principaux symptômes : « paralysie myasthénique » ; très peu de troubles respiratoires.

Examen Macroscopique : On trouva un sarcome, gros comme un œuf de poule, dans le thymus. La tumeur paraissait extirpable.

Examen Histologique : Le tissu tumoral consistait en **lymphocytes thymiques disséminés de façon diffuse**. Ces cellules faisaient effondrer en quelques endroits les parois vasculaires. La structure du thymus était reconnaissable seulement aux **petits corpuscules de Hassal**, qui avaient subi une dégénérescence hyaline. On remarquait un tissu conjonctif sclérotique avec des foyers tumoraux.

Diagnostic de l'auteur : sarcome.

Remarques : Bell classe cette tumeur comme thymome bénin.

* * *

Observation 6. - Mott et Barrada (1923)

Histoire clinique : Homme, âgé de 30 ans environ. Début par une faiblesse dans les membres inférieurs. Mort par syncope. Durée : 8 mois environ.

Symptômes principaux : faiblesse progressive des membres ; reflux de liquides par le nez ; voix faible ; phonation bonne le matin, mais indistincte vers le soir ; gêne de la mastication ; parésie faciale double : parésie du voile du palais, du larynx et du pharynx ; ptosis partiel de la paupière droite ; rictus, impossibilité de siffler, ou de gonfler les joues ; diplopie ; abolition des réflexes tendineux ; accès de dyspnée.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, pratiquée le jour de la mort, on trouva un gros thymus, pesant plus de 70 gr., et complètement entouré par une capsule épaisse.

Examen Histologique : Il n'existait pas de distinction entre substances corticales et médullaire et seulement quelques travées fibreuses se voyaient à travers le tissu cellulaire, constitué principalement de lymphocytes et de cellules épithélioïdes. Les **lymphocytes prédominaient partout**, étant comparativement moins denses seulement dans quelques petites zones. Les cellules épithélioïdes avaient de gros noyaux vésiculaires et un cytoplasme peu colorable. Dans les zones claires, le cytoplasme des cellules avoisinantes montra un aspect syncytial.

Les coupes montrèrent un grand nombre d'espaces, remplis d'une substance colorée plus ou moins claire par l'éosine, et contenant quelques cellules épithélioïdes en état de dégénérescence colloïde, et peu de lymphocytes. Ces espaces étaient limités par des cellules épithélioïdes disposées en une couche de cellules fusiformes avec de longs axes perpendiculaires à la circonférence de l'espace.

Les cellules épithélioïdes montraient des signes de mitose. On ne remarqua aucune cellule éosinophile, et seulement quelques corpus-

cules de Hassal, gonflés et dégénérés. Les vaisseaux sanguins, peu nombreux, étaient bordés par un endothélium continu, et contenaient quelques lymphocytes. Quelques vaisseaux sanguins montrèrent des espaces périvasculaires ; ceux-ci, remplis de lymphocytes, étaient nettement limités à l'extérieur par une couche endothéliale.

Diagnostic : Löwenthal classe ce cas comme une hyperplasie.

* * *

Observation 7. - Mella (1923)

Histoire clinique : Homme, âgé de 48 ans, nègre. Début par gêne de la déglutition. Mort par phénomènes de collapsus. Durée : 9 mois.

Principaux symptômes : régurgitations de fluides par le nez ; fatigabilité rapide des muscles masticateurs ; parole indistincte ; faiblesse des bras et du cou ; paralysie du voile du palais ; pas de ptosis, ni de diplopie ; gêne de l'expectoration ; dyspnée ; amaigrissement ; rémission des symptômes.

A la percussion : aucun signe évident d'un gros thymus.

Examen électrique : réaction myasthénique typique des muscles de la face au courant faradique.

Examen radiologique : A la radioscopie, le passage des aliments liquides et semi-solides était légèrement retardé et donnait une irrégularité douteuse à un point situé au niveau du cartilage thyroïde. Aucune dilatation. Le malade se plaignait d'une gêne quand les aliments passaient à ce niveau. L'évidence, bien que non concluante, suggéra un processus pathologique dans le tiers supérieur de l'œsophage.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 9 heures après la mort, révéla, dans la région thymique, une masse ovoïde, d'écaille, mesurant 7,5 cm. de longueur x 5,5 cm. de largeur x 2,5 cm. d'épaisseur. A la section, le tissu se montrait dense, assez dur, homogène, d'aspect lymphomateux ; il avait une couleur pâle, blanc-grisâtre.

Examen Histologique : Le parenchyme thymique, riche en lymphocytes étroitement tassés les uns contre les autres, se montrait cloisonné par des travées de tissu conjonctif. On remarquait **très peu de corpuscules de Hassal**. Quelques-uns des noyaux des lymphocytes étaient fragmentés.

Diagnostic de l'auteur : lymphosarcome.

* * *

Observation 8. - Scheinker (1936)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 36 ans. Début par troubles de la parole, surtout après les repas, et par ptosis de la paupière gauche. Mort par accès de suffocation et œdème pulmonaire. Durée : 7 ans $\frac{1}{4}$.

Principaux symptômes : troubles de la parole ; voix nasonnée, incompréhensible ; difficulté de prononcer « r » et « l » ; gêne de la déglu-

tion, reflux de liquides par le nez ; léger ptosis bilatéral, exophtalmie bilatérale, pas de diplopie ; faiblesse dans les bras ; fatigue rapide des jambes et des bras ; incontinence d'urine ; léger goître avec pulsations ; palpitations du cœur, bouffées de chaleur, tremblement des mains ; amaigrissement de 10 kilos ; cyanose ; facies myasthénique ; diminution de la force musculaire dans les extrémités supérieures et inférieures ; **accès de suffocation.**

Examen électrique : réaction myasthénique dans les muscles faciaux et deltoïde.

Examen Macroscopique : On trouva dans la région du corps adipeux thymique dans le médiastin antérieur, une tumeur mesurant 10 x 7 x 5 cm., qui reposait sur le péricarde. Elle était enveloppée d'une capsule de tissu conjonctif, et l'on pouvait reconnaître nettement une **structure lobulaire**. La tumeur adhérait fermement au bord antérieur du poumon gauche. Un nodule, gros comme une noix, situé au bord supérieur droit de la tumeur repoussait nettement le bord antérieur du poumon.

La section passant par le milieu de ce nodule, montra que le péricarde le recouvrait complètement par endroits. Au voisinage de son revêtement sur l'aorte, la surface interne du péricarde était nettement bombée, ferme, et bourrée de tissu tumoral. Du côté du poumon, le nodule était mal limité. La section montra que la partie droite de la tumeur consistait en un tissu mou, gris-rougeâtre, tandis que dans la partie gauche, qui infiltrait le poumon, on remarqua un tissu fibrillaire compact, blanchâtre, dans lequel se trouva de nombreuses tâches jaunâtres, correspondant à des zones nécrotiques.

Examen Histologique : L'examen microscopique de la tumeur, à un faible grossissement, montra une **structure alvéolaire** nette du tissu tumoral. Les alvéoles, de dimensions variables et de forme irrégulière, étaient entourés de septa de tissu conjonctif pauvre en noyaux ; ces septa étaient reliés à la capsule qui entourait la tumeur.

L'examen à un fort grossissement montra à l'intérieur des alvéoles deux espèces de cellules : 1) de petites cellules semblables aux lymphocytes, avec un noyau pycnotique très étroit ayant une forme tantôt arrondie, tantôt ovale ; 2) des cellules beaucoup plus grandes, riches en protoplasme, d'aspect épithélial. Le cytoplasme, finement granuleux, se colorait en bleu-clair avec l'hématoxyline-éosine ; le noyau, vésiculeux, de grandeur et de forme variables, montrait un réseau chromatinien lâche et un ou plusieurs corps nucléaires acidophiles. La proportion des deux espèces de cellules était variable suivant les endroits de la tumeur ; **en général, les petits éléments semblables aux lymphocytes prédominaient.**

Seulement très rarement, on trouvait de petits groupes de cellules épithélioïdes, parsemés de façon diffuse, qui montraient une disposition concentrique en bulbe d'oignon, rappelant des **corpuscules de Hassal** du thymus normal. Dans les préparations colorées d'après von Gieson, et Mallory, on ne pouvait déceler aucun élément de

tissu conjonctif au sein des alvéoles.

Dans la moelle épinière et dans la protubérance, on trouvait des infiltrations d'éléments (cellules épithéliales et lymphocytaires) identiques aux éléments cellulaires de la tumeur thymique.

Diagnostic de l'auteur : tumeur lympho-épithéliale du thymus.

* * *

Observation 9. - Adler (1937) (cas 2 d'Obiditsch)

Histoire Clinique : Femme âgée de 40 ans. Mort par médiastinite 8 jours après une thymectomie. Durée : c. 5 ans $\frac{1}{2}$.

Symptômes : Myasthénie typique : amélioration par la prostigmine.

Examen électrique : réaction myasthénique.

Examen radiologique : ombre médiastinale.

Examen Macroscopique de la Pièce Opératoire : Il s'agissait d'un nodule plus gros qu'un poing d'homme, rond, dur, gris-blanc, bien encapsulé par du tissu conjonctif, à surface assez lisse. De la capsule partait une tige étroite qui, d'après le compte-rendu opératoire, était dégagee et nettement sectionnée. Ce lambeau de tissu consistait en petits nodules isolés, gros comme de petits pois, de couleur gris-blanc, et en un tissu adipeux.

A la section, le nodule présentait une consistance moelleuse, et un aspect lobulaire à cause des septa qui partaient de la capsule et pénétraient la tumeur. Au milieu du nodule se trouvait un foyer jaune, gros comme une pièce d'un franc, triangulaire, nettement limité, sec, et assez dur.

Examen Histologique : Pour l'examen histologique, on préleva des morceaux de la périphérie et du centre du nodule, de la tige, et de la paroi de la brèche opératoire.

La paroi de la brèche opératoire se composait d'un tissu granuleux, infiltré de leucocytes, avec nécrose tissulaire, formant des taches, et, par endroits, exsudation de fibrine formant un réseau, et d'un tissu adipeux avec des restes de tissu thymique et des corpuscules de Hassal calcifiés.

La tumeur principale, entourée d'une capsule de tissu conjonctif pauvre en cellules, était constituée d'un réseau formé par des cellules assez grandes, semblables à des cellules épithéliales, avec un noyau gros, pâle, arrondi ou ovalaire, et des prolongements protoplasmiques se ramifiant, formant un syncytium. Entre les mailles de ce réseau protoplasmique, se trouvaient de petits noyaux ronds, fortement colorés, ayant une structure en rayons de roue. Après imprégnation à l'argent, on remarqua très peu de fibres de réticuline, partant des cloisons vasculaires et des septa et pénétrant entre les cellules. La masse principale de la tumeur ne montra pas de fibres imprégnées d'argent.

Au centre, correspondant à la tâche jaune visible macroscopique-

ment, se trouva un foyer homogène, de couleur rosé, avec, par endroits, de nombreuses lacunes de cholestérine, en forme de pierre à aiguiser. A la périphérie de ce foyer, on remarqua de grosses cellules ovales ou rondes ayant un cytoplasme pâle et réticulaire, et un noyau vésiculeux pâle, rond et excentrique. Avec le Soudan III, ces cellules, aussi bien que quelques-unes des lacunes de cholestérine, se coloraient en rouge.

Au voisinage de ce foyer, et près de la capsule, la tumeur se composait seulement d'un réseau formé par des cellules épithélioïdes, avec très peu de cellules lymphoïdes entreposées. Les cellules épithélioïdes étaient assez gonflées et arrondies. Parfois elles se trouvaient, aussi, libres dans les lacunes, en forme de grosses cellules ovalaires.

Autour des cloisons vasculaires, et dans les fentes du tissu conjonctif, les cellules lymphoïdes étaient souvent disposées en file, et avaient alors une forme cubique. Les cellules, au contact de la capsule, étaient aussi disposées en rangées et se montrèrent en plusieurs couches parallèles à la capsule ; ici, aussi, les cellules avaient une forme cubique. Les cellules épithélioïdes étaient très rares.

A l'extrémité de la tige, les fibres de la capsule étaient désunies sous forme de traînées de tissu conjonctif. Entre ces traînées pénétraient des bandes de cellules, qui s'infiltraient de façon diffuse à un endroit de la capsule. En outre, dans la tige même, on remarquait que les nodules, visibles macroscopiquement, ressemblaient, entièrement, par leur structure, à la tumeur principale. Ces nodules étaient au contact des restes de tissu thymique, et obligeaient, par leur expansion, les cellules thymiques, à se disposer en rangées parallèles aux limites des nodules.

Les cellules lymphoïdes semblaient prédominer sur les cellules épithélioïdes. On ne trouvait pas de corpuscules de Hassal ou des formations cellulaires semblables.

Diagnostic de l'auteur : tumeur lympho-épithéliale bénigne du thymus.

* * *

Observation 10. - Obiditsch (1937)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 50 ans. Début par fatigue et faiblesse croissantes. Mort par paralysie respiratoire. Durée : 1 an environ.

Principaux symptômes : fatigue en mangeant ; difficulté à tenir la tête droite ; amélioration temporaire par la prostigmine ; infection syphilitique, mais BW toujours négatif.

Examen électrique : réaction myasthénique dans groupes musculaires atteints.

Examen Macroscopique : A l'ouverture du thorax, on trouva dans la région du thymus, une tumeur volumineuse en forme de gros

nodule, mesurant environ 7 x 4 x 3 cm., d'une structure assez compacte. A son pôle inférieur, on sentait un nodule assez mou, gros comme une noix environ ; son pôle supérieur atteignait à peu près la hauteur de la bifurcation. La tumeur pouvait être facilement isolée ; vers le bas, elle était au contact du péricarde auquel elle n'était fixée que par un tissu conjonctif lâche ; elle était bien délimitée et n'adhérait aux organes avoisinants qu'à sa partie postérieure.

A la section, la tumeur se montra moelleuse, de couleur gris-blanc ; elle était bien limitée par une capsule dense, et divisée en petits lobules par des septa de tissu conjonctif. A son pôle inférieur, on apercevait un nodule gros comme une noix, jaune, presque entièrement nécrosé.

Examen Histologique : Pour l'examen histologique, on prépara quelques coupes des portions inférieure, moyenne et supérieure de la tumeur. La néoplasie était bien délimitée par une capsule de tissu conjonctif pauvre en noyaux ; elle se montra très nettement divisée en petits lobules par des septa partant de la capsule. La capsule était relâchée à la partie postérieure de la tumeur, et était le siège d'une infiltration périvasculaire de cellules lymphoïdes. Dans la capsule même, on remarqua, à beaucoup d'endroits, de petits nodules de tissu tumoral, nettement délimités ; en outre, on trouva de petits restes de tissu thymique et des corpuscules de Hassal.

La masse principale de la tumeur se composait de petits noyaux ronds, fortement colorés, montrant peu de structure. Ces cellules se trouvèrent dans un réseau constitué de cellules pâles, riches en plasma, formant syncytium avec un noyau vésiculeux et ovalaire. Des fibrilles, qu'on imprégnait par de l'argent, naissaient seulement des vaisseaux et des septa. A la périphérie des lobules, la structure cellulaire devenait plus lâche, les cellules lymphoïdes étaient moins nombreuses ; les cellules réticulaires se montraient plus riches en plasma, et semblaient former de fines fibres de tissu conjonctif qui se perdaient dans le tissu conjonctif lâche des septa. Après coloration par la méthode de Masson, on remarqua une substance basale, colorée en bleu, et qui devenaient progressivement plus dense et plus fibreuse ; les cellules réticulaires se transformaient, donc, peu à peu, ici, en cellules de tissu conjonctif. A de tels endroits, on remarqua, après imprégnation argentique, que les plus fines fibres de tissu conjonctif pénétraient entre les cellules tumorales isolées.

Dans les fentes du tissu conjonctif, on remarquait des cellules lymphoïdes isolées. En plusieurs endroits de la tumeur, se trouvaient des amas de cellules épithélioïdes concentriquement disposées (**corpuscules de Hassal**). Les cellules au centre montraient une coloration nucléaire soit affaiblie, soit nulle. Par contre, celles de la périphérie étaient fusionnées au réticulum environnant par des prolongements du protoplasme. Parfois, plusieurs corpuscules de Hassal paraissaient se réunir.

La zone de nécrose, ayant les dimensions d'une noisette et visible

macroscopiquement, se colorait d'un bleu pâle, et se composait d'une masse homogène et granuleuse, montrant, des lacunes en forme de pierre à aiguiser. Par le Soudan III, des cristaux de cholestérine se faisaient dessiner par endroits, à la place des lacunes. A la périphérie de la zone nécrotique, on remarquait, par endroits, des cellules à granulations grasses sphériques, avec un protoplasme réticulaire.

Diagnostic de l'auteur : tumeur lympho-épithéliale bénigne du thymus.

* * *

II. — Tumeurs à Prédominance Épithéliale (Thymo-épithéliomes) a) Sans Lobulation Nette.

Observation 11. - Norris (1936) (cas 1).

Histoire Clinique : Femme, âgée de 37 ans. Début : par gêne de la mastication. Mort pendant un accès paroxystique de dyspnée. Durée : 6 mois.

Principaux symptômes : symptômes de myasthénie grave typique : dysphonie ; dysphagie ; incontinence d'urine ; dyspnée paroxystique.

Examen Macroscopique : En enlevant le plastron sternal, on trouva, du côté droit de la portion supérieure du médiastin, une masse tumorale s'étendant depuis l'articulation sterno-claviculaire jusqu'au niveau de la 3^e articulation costo-sternale, à droite de la ligne médiane. Elle n'adhérait ni à la veine cave supérieure, ni à la portion ascendante de l'aorte, et pouvait être facilement disséquée de ces organes. L'examen du reste du médiastin ne montra pas d'autres tumeurs, ni de ganglions lymphatiques hypertrophiés.

Après résection, la tumeur thoracique se montra formée de 3 parties. En haut, deux prolongements, en forme de corne, s'étendaient vers le cou, et occupaient les positions des cornes cervicales d'un thymus pré-adolescent normal. Le processus droit, kystique, mesurait 3 cm. x 2 cm. x 1 cm ; la gauche, formé de lobules de tissu solide, mesurait 4 cm. x 1 cm. x 1 cm.

La partie inférieure, charnue, de la tumeur mesurait 5 cm. x 4 cm. x 3 cm., et était bien encapsulée par une membrane fibreuse dense. Sa surface de section montra un tissu ayant une consistance ferme et une coloration blanc-grisâtre.

Entre les portions supérieure et inférieure se trouva un gros kyste simple, contenant un fluide clair, qui ne communiquait pas avec le kyste de la corne droite.

La tumeur, dont les plus grands diamètres mesuraient 10 cm. x 4 cm. x 3 cm., pesait 57 grammes.

Examen Histologique : L'examen de la portion charnue de la tumeur révéla une structure presque uniforme partout. Les cellules principales de la tumeur étaient de grosses cellules épithéliales disposées en forme d'un syncytium, avec des parois cellulaires indistinctes, une quantité considérable d'un cytoplasme homogène, acidophile, et de gros noyaux vésiculaires, ovoïdes ou irrégulière-

ment cubiques, dans lesquels la chromatine était disséminée en réseau fin. Un gros nucléole était constamment présent. Dans les interstices de ce syncytium épithélial se trouvait assez régulièrement disséminé un nombre relativement petit de petits lymphocytes ; mais, d'une manière moins caractéristique, les lymphocytes s'étaient accumulés dans quelques endroits en nombre considérable. On ne remarqua **aucun corpuscule de Hassal** au sein de la masse tumorale encapsulée.

La structure de cette tumeur correspondait approximativement à celle d'un fœtus humain d'une longueur de 80 à 90 mm. depuis la tête jusqu'au siège. La vascularisation du parenchyme était assurée par un grand nombre de capillaires, et par un nombre moindre de vaisseaux à parois minces. Ces capillaires formaient un réseau tassé qui paraissait suppléer aux besoins du tissu car il n'y avait pas de nécrose dans la tumeur. Il n'existait aucune cloison divisant la tumeur, et presque aucun stroma fibreux. L'étude du réticulum fibrillaire par la méthode de Bielschowsky modifiée par Perdran, montra la présence d'une petite quantité de réticulum. L'association intime des fibres réticulaires avec les capillaires et avec les vaisseaux était un fait frappant.

Des sections faites à travers les parois du gros kyste et du processus kystique cervical montrèrent la présence d'un épithélium plat, ressemblant à un endothélium, limitant les cavités. Dans le tissu fibreux dense qui formait la paroi extérieure du kyste se trouvèrent des îlots dispersés de tissu lymphoïde. Aucun de ceux-ci ne montrait de centre germinatif, et quelques-uns pouvaient être reconnus comme du tissu thymique par la présence parmi eux de masses d'épithélium thymique hyperplasique. Les cellules épithéliales de ces régions hyperplasiques étaient assez semblables quant à leur forme et structure aux cellules principales de la tumeur.

Les sections faites à travers la corne cervicale gauche et le tissu situé à l'extérieur de la capsule fibreuse de la masse tumorale charnue montrèrent la présence d'un tissu ressemblant à celui d'un thymus persistant. On remarqua des lobules de tissu thymique avec différenciation en zones médullaire et corticale, et avec de gros corpuscules de Hassal ayant la structure des corpuscules d'un thymus adulte. Les portions médullaires se composaient de cellules épithéliales étroitement tassées ; dans quelques cas, **cette structure médullaire** ne correspondait pas aux centres des lobules, mais se trouvait à la périphérie, s'étendant en nappe dans le tissu alvéolaire avoisinant. L'aspect histologique du tissu de ces deux régions était celui d'un thymus adulte dans lequel une prolifération hyperplasique de l'épithélium thymique était en train de se développer.

Diagnostic de l'auteur : thymome bénin, ou adénome foetal, ou hyperplasie.

b) Thymo-épithéliomes Lobulés.

Observation 12. - Mandlebaum et Celler (1908)

Histoire Clinique : Homme, P. C., âgé de 52 ans. Début, à la suite d'un refroidissement, par une sensation de pesanteur dans le thorax, dyspnée inspiratoire, et troubles de la vision. Mort au cours d'accès paroxystiques de dyspnée. Durée : 7 mois.

Principaux symptômes : diplopie, baisse de l'acuité visuelle ; faiblesse et atrophie des muscles de l'épaule ; parole indistincte ; gêne de la déglutition ; régurgitation de liquides par le nez ; difficulté de tenir la tête droite ; céphalée ; amaigrissement ; faiblesse générale.

Examen électrique : réaction myasthénique typique au courant faradique, des muscles deltoïdes, spinaux, muscles de la hanche ; pas de RD.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, on trouva un thymus très dur, néoplasique, mesurant 5 cm. de longueur x 3,5 cm. de largeur x 2 cm. d'épaisseur, et pesant 20 gr. A la section, il se montra lobulé, très ferme, d'une coloration rose-blanc.

Examen Histologique : On découpa plusieurs lambeaux de diverses zones de la tumeur, afin de déterminer l'origine de la tumeur, et ses rapports avec la glande thymique. On ne pouvait trouver de tissu thymique normal que dans quelques-unes de ces zones. Parfois, ce tissu se trouva séparé de la tumeur par une couche de tissu conjonctif ; mais ailleurs, il se trouva directement en rapport avec la tumeur.

Le tissu thymique avait un aspect normal ; il contenait peu de corpuscules de Hassal. Quelques corpuscules montrèrent une dégénérescence calcaire, d'autres contenaient des polynucléaires et des cellules kérato-hyalines.

Dans quelques sections, le tissu thymique était divisé en petits lobules par des septa de tissu conjonctif. La tumeur elle-même était séparée des tissus voisins par une capsule nette de tissu conjonctif. A un faible grossissement, on voyait cette capsule pénétrer dans la tumeur, la divisant en de nombreux lobules. Les septa de tissu conjonctif s'écartaient dans plusieurs régions et entouraient des îlots de tissu adipeux. Dans ces bandes de tissu conjonctif, on remarqua de nombreux très gros vaisseaux sanguins et des zones disséminées de pigment sanguin. Par endroits, quelques petites fibres, partant des septa, pénétraient à peu de distance dans les lobules de la tumeur.

L'examen à un faible grossissement montra la tumeur parsemée de nombreuses craquelures, fissures, et vacuoles ovoïdes. A un grossissement plus fort, on reconnaissait que ces fissures étaient des espaces ou canaux lymphatiques, tapissés d'un endothélium. Quelques uns des plus gros canaux avaient une longueur considérable et des parois parallèles ; d'autres avaient une forme plus ou moins ovoïde, suivant l'angle de la section. Les espaces étaient bien remplis : de grosses cellules sphériques, ayant de limites peu nettes, et un cytoplasme gros-

sièrement granuleux, et dont la plupart avaient un petit noyau irrégulier, situé à la périphérie ; de cellules lymphocytaires plus petites ; et d'une substance granuleuse. Dans quelques zones irrégulières, on nota des cristaux de cholestérine.

La tumeur proprement dite avait une structure très densément cellulaire. Les cellules, assez grandes, de forme ovalaire, polygonale, ou irrégulière contenaient de gros noyaux vésiculaires ayant de nombreux granules chromatiques. Le cytoplasme, granuleux, se colorait peu par l'éosine ou par l'acide picrique. Partout, les cellules avaient tendance à former des corps concentriques assez gros, ressemblant un peu à ceux trouvés dans des psammones et dans certaines variétés d'enthothélioma, mais n'ayant aucune relation directe avec des vaisseaux sanguins. On pouvait compter jusqu'à 12, 15, ou plus de ces corps dans un seul champ. Les cellules dans ces corps concentriques étaient fusiformes, et leurs noyaux longs, étroits, et incurvés par suite de pression. Quelques unes des plus grandes cellules tumorales contenaient deux noyaux ou plus ; d'autres montrèrent une vacuolisation du cytoplasme, les noyaux restant intacts. Partout, dans les sections, un nombre considérable de noyaux montra des nucléoles distincts. Nulle part, les cellules ne montrèrent de changements mitotiques.

Dans les régions où les cellules étaient moins tassées, on pouvait voir un stroma délicat entre les cellules. Dans quelques sections, on voyait de petits îlots de cellules lymphoïdes disséminés entre les cellules tumorales. On ne trouva **aucun corpuscule de Hassal**, mais ces régions donnaient l'impression d'être des restes de tissu thymique. Ici et là se trouvèrent de petites masses de substance hyaline, dont quelques unes étaient très rapprochées des vaisseaux sanguins.

Les vaisseaux sanguins étaient très nombreux partout, dans la tumeur. Ils consistaient principalement en néo-capillaires, bien qu'on remarqua aussi de petites artères avec des parois nettes. Quelques unes de ces petites artères montrèrent une dégénérescence hyaline marquée. Un amas de lymphocytes entourait chaque capillaire, aussi bien dans les sections transversales que dans les sections longitudinales. Dans les sections transversales, ces cellules apparaissaient comme un manchon en contact intime avec la paroi capillaire. Dans les sections longitudinales, la disposition anatomique de ces cellules se voyait très nettement. Ici, on observa une bande étroite de cellules de chaque côté du capillaire, et parallèlement à lui, des cellules bordées d'un côté par l'endothélium capillaire, et de l'autre côté par une deuxième assise d'endothélium, qui doit être considérée comme la paroi externe de l'espace lymphatique périvasculaire. En d'autres termes, ces cellules étaient limitées aux espaces lymphatiques périvasculaires.

A la périphérie de ces cellules se trouvèrent des espaces clairs, résultant d'une rétraction ou un ratatinement, qui avaient comme limites les cellules tumorales propres. Le premier rang de ces cellules

poussait à angle droit aux parois vasculaires, et cette formation radiaire se voyait facilement à un faible grossissement. Elles se coloraient aussi plus facilement que celles situées à une distance plus grande des vaisseaux. Sans aucun doute, les cellules tumorales naissent de l'endothélium des espaces lymphatiques périvasculaires, d'où elles s'étaient détachées. Dans quelques champs, cependant, les cellules tumorales étaient encore en contact intime avec les espaces lymphatiques, mais, en général, la rétraction était assez constante. L'endothélium des capillaires était normal partout, et ne jouait aucun rôle dans la formation de la tumeur.

Au point de vue des relations des cellules tumorales avec les espaces lymphatiques et avec les vaisseaux sanguins, on avait l'impression dans plusieurs champs que plusieurs couches parallèles d'endothélium en prolifération entouraient une portion considérable de l'espace lymphatique. Ces cellules, qui se coloraient toujours plus fortement que les cellules tumorales propres, formaient dans quelques régions des masses distinctes de cellules fusiformes qui plongeaient graduellement dans les cellules tumorales. Dans d'autres endroits, les cellules tumorales paraissaient naître directement de l'endothélium des espaces lymphatiques. Cela se voyait le plus nettement aux endroits où les espaces lymphatiques avaient été coupés plus ou moins transversalement, et dans ces cas, les cellules avaient une légère tendance à pousser radiairement à partir de leurs parois.

Diagnostic de l'auteur : lymphanglo-endothéliome périlymphatique. Remarques : Bell classe cette tumeur comme une tumeur bénigne à prédominance épithéliale ; pour Wu, elle serait un lympho-épithéliome bénin.

* * *

Observation 13. - Claude, Géry et Porak (1914)

Histoire Clinique : Homme, C..., âgé de 51 ans. Début : ? Mor. au milieu de phénomènes bulbaires classiques. Durée : plus de 3 mois.

Principaux symptômes : myasthénie d'Erb-Goldflam typique ; absence de manifestations médiastinales ; pas de signes de compression vasculaire ou nerveuse.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva une tumeur, grosse comme un œuf de cane dans le médiastin antérieur, reposant directement sur le feuillet pariétal du péricarde, sise entre le flanc droit de la portion ascendante de l'aorte thoracique en avant et à gauche, et la face antérieure de la veine cave supérieure en arrière et à droite. Elle était parfaitement encapsulée, et n'avait nulle tendance à envahir les gros vaisseaux de la base du cœur, qu'elle refoulait légèrement. Le poumon recouvrait directement la face antérieure de la tumeur ; la bronche droite était située plus haut et en arrière. La surface de la tumeur était bosselée ; de son pôle inférieur se détachait une vési-

culé kystique, grosse comme une noisette, d'où s'écoulait un liquide rougeâtre et très visqueux.

A la section, la tumeur criait sous le scalpel ; on remarqua, à la périphérie de la coupe, une paroi scléreuse, épaisse, de laquelle se détachaient des **cloisons qui s'enfonçaient dans la profondeur**. La tumeur se trouva ainsi **délimitée en lobes distincts**, de forme irrégulière, et de dimensions variables ; les côtés étaient constitués par un parenchyme de couleur grisâtre ou gris-rougeâtre, peu dense, et parfois de consistance molle.

Examen Histologique : Sur les coupes, une capsule fibreuse épaisse et complète entourait deux sortes de formations ; d'abord, une petite portion de tissu adénoïde, puis, sur la plus grande étendue, la tumeur qui nous occupe.

Le tissu adénoïdien était facilement reconnaissable, en tant que tissu adénoïdien non-tumoral, mais il était trop modifié pour que l'on pût reconnaître l'organe qu'il constituait. La réaction fibroplastique y était très considérable ; on trouva également une grande quantité de macrophages, souvent bourrés de pigment ocre, lequel pouvait se rencontrer aussi dans les fibroblastes. La plupart des autres cellules étaient des mononucléaires moyens et des lymphocytes, ayant souvent leurs noyaux altérés par pycnose ou caryorrhexie. Les polynucléaires étaient exceptionnels. On trouva assez fréquemment des globules rouges isolés ou en amas et des dépôts de fibrine. Il n'y avait aucune différenciation en follicules clos ; on ne remarqua pas de corpuscules de Hassal.

La tumeur, à un faible grossissement, paraissait formée de boyaux cellulaires irréguliers dont l'ensemble prenait, suivant les points, tantôt un aspect lobulé découpé par des travées conjonctivo-vasculaires, tantôt celui d'un réseau grossier délimitant une circulation sanguine lacunaire et soutenu également par un tissu conjonctif. En réalité, la tumeur était de constitution semblable partout, mais lorsque l'aspect lobulé existait, le sinus sanguin, qui centrait le boyau était d'un calibre insignifiant par rapport à l'épaisseur du boyau même.

Les cellules tumorales étaient des cellules fusiformes, à protoplasme finement grenu, assez faiblement coloré, à noyau ovoïde avec un réseau chromatinien léger et délicat, mais différencié. Elles avaient subi une double orientation : par rapport à la travée conjonctivo-vasculaire les cellules se disposaient perpendiculairement en palissades, et alors elles étaient assez basses, presque cubiques ; par rapport au sinus, au contraire, elles s'orientaient tangentiellement de façon à dessiner un endothélium qui constituait la seule paroi vasculaire. Cette disposition était frappante en plusieurs points où le boyau était réduit à deux couches de cellules ayant cette disposition.

Mais, le plus souvent, entre ces deux couches s'en étagaient plusieurs autres où les cellules étaient disposées indifféremment, soit pressées les unes contre les autres, soit écartées, touchant seulement par leurs prolongements, délimitant ainsi des logettes irrégulières, habi-

tées par des lymphocytes plus ou moins nombreux suivant les dimensions de la logette. Nulle part il n'existait de filament d'union. Isolément, les cellules ressembleraient fort à des cellules de fuso-sarcome et mieux encore à celles de l'épithéliome baso-cellulaire de Krompecher.

Mais cette tumeur formait des figures histologiques qui en signaient le diagnostic : par places, tantôt très fréquents dans les régions où les boyaux étaient larges et offraient l'aspect lobulé, tantôt introuvables sur de nombreux champs microscopiques, on remarquait des points où les **cellules s'incurvaient en croissant et s'imbriquaient en bulbe d'oignon**, assez souvent autour d'une ou deux cellules arrondies. Là, encore, il n'y avait aucun filament d'union, il n'y avait pas de kératinisation. Nous ne les avons jamais vu former de capillaire.

Le squelette conjonctif de la tumeur présentait deux parties à considérer : 1) des travées riches en vaisseaux, formées de fibres en général très grêles, espacées comme par un liquide d'œdème, pauvre en cellules fixes, mais souvent très riches en leucocytes de toutes sortes où cependant les mononucléaires prédominaient ; 2) capsule fibreuse. Celle-ci était constituée par deux couches : la plus interne ne différait pas notablement des travées ; au contraire, la couche périphérique était formée de trousseaux fibreux beaucoup plus épais et plus fortement colorés. La couche interne ne portait que des capillaires : la périphérique était riche en vaisseaux à paroi musculeuse. Dans cette dernière, on trouva quelques sphérules calcaires. En un point, la couche interne de la capsule était traversée par la tumeur qui venait au contact de la couche externe. A peu de distance de ce point, la couche périphérique elle-même présentait un début d'infiltration tumorale.

Diagnostic de l'auteur : épithéliome typique de la trame épithéliale du thymus.

Remarques : Bell classe cette tumeur comme une tumeur bénigne, à prédominance épithéliale ; selon Wu, c'est un lympho-épithéliome bénin.

* * *

Observation 14. - Hart (1915) (cas 2)

Histoire Clinique : Homme, âgé de ? ans. Pas d'autres détails.

Principaux symptômes : myasthénie aiguë.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva derrière le manubrium sternal le thymus, n'adhérant nulle part aux organes environnants. Son aspect compact, et sa surface rugueuse et grisâtre, ne permettaient pas de reconnaître les deux lobes primitifs de la glande. La limite de l'organe vers le cou était très nette ; il n'existait pas de cornes s'étendant vers le corps thyroïde. Cette masse thymique, mesurant 5 cm. de longueur x 4 cm. de largeur x 4 cm. d'épaisseur, donnait l'impression d'une tumeur.

A la section frontale, cette impression devenait encore plus nette. On y remarqua un réseau de fibres solides, ayant en certains endroits une transparence et une dureté cartilagineuse. Certaines fibres atteignaient une largeur de 3 à 4 mm. Le thymus ne possédait pas une capsule très marquée. On remarqua à sa surface une membrane enveloppante très fine, comme celle de l'organe normal. Le réseau fibreux était au contact de la surface seulement au pôle inférieur.

A la partie inférieure de l'organe, le réseau englobait de grands espaces ronds ou ovoïdes, dont les dimensions variaient depuis celles d'une lentille jusqu'à celles d'une cerise. Par contre, dans la partie supérieure, le réseau fibreux était beaucoup plus fin, presque invisible, et plus dense, et entourait des espaces de dimensions d'un grain de pavot jusqu'à celles d'un grain de riz.

Ces espaces étaient partout remplis d'une masse de tissu mou. Dans la partie supérieure, cette masse, de couleur gris-rougeâtre, dense, ressortait légèrement des mailles du réseau fin. Dans la tranche inférieure, les vastes espaces contenaient une masse molle et friable, de coloration variant de gris-rougeâtre jusqu'au rouge foncé, se laissant cliver facilement. Ici et là, on avait l'impression d'hémorragies récentes ; en outre, on remarqua de petits flocs qui rappelaient une extravasation de liquide séreux. En somme, l'examen de la coupe donnait l'impression d'une néoplasie.

Examen Histologique : On découpa 4 tranches de la surface de section, 2 de la moitié supérieure, et 2 de la moitié inférieure de l'organe. Ces tranches, ensemble, correspondaient presque à la totalité de la surface décrite.

Au pôle supérieur, on reconnaissait encore par sa structure une petite quantité de tissu thymique. Les petits flocs ne montrèrent **aucune différenciation en zones corticale et médullaire**. Ils se composaient de petits éléments pauvres en protoplasme, avec un noyau rond, riche en chromatine, et pycnotique. On remarqua quelques **corpuscules de Hassal dégénérés**, d'une grandeur moyenne.

Entre les lobes, se trouvèrent du tissu conjonctif et du tissu graisseux, dans lesquels on remarqua des éléments lymphocytaires particuliers, disposés en petits amas et en bandes. On nota aussi des éléments polynucléaires éosinophiles autour des capillaires sanguins, mais non groupés en amas, et en quantité minime. Dans les lobes, et autour d'eux, il y avait un grand nombre de capillaires remplis de sang.

Autour des flocs thymiques dégénérés, on observa un tissu conjonctif compact, dont l'aspect microscopique correspondait à l'aspect macroscopique, et qui consistait en un réseau dont les mailles étaient remplies d'un liquide cellulaire. Les cloisons du tissu conjonctif étaient d'une largeur inégale, et contenaient parfois des amas de tissu graisseux. Elles apportaient des vaisseaux artériels et surtout veineux, et montrèrent, enfin, de petits flocs cellulaires isolés, qui doivent être considérés comme un parenchyme tout à fait atrophique.

En ce qui concerne le contenu des mailles, on n'y distingua aucune structure ordonnée. Il se composa de deux types de cellules irrégulières entremêlées, tassées les unes contre les autres : d'une part, des cellules pauvres en protoplasme, à noyau rond et petit, riche en chromatine, parfois pycnotique ; **les autres cellules, plus nombreuses d'ailleurs**, avaient un protoplasme abondant, en partie vacuolaire et réticulaire, avec un noyau souvent excentrique, tantôt en forme de bulle ronde, tantôt ovoïde, tantôt réniforme. En plusieurs endroits, le noyau s'allongeait, prenant la forme d'un bâtonnet épais, et on remarqua des cellules en bandes parallèles se terminant en tourbillons. On ne remarqua pas de formes de passage entre les deux types de cellules, ni aucune substance intermédiaire. La charpente était formée d'un grand nombre de capillaires, gros, et bien remplis de sang.

En aucun endroit des îlots parenchymateux, on n'apercevait de structure alvéolaire. Quelques grands éléments contenaient soit des vacuoles, ce qui faisait repousser le noyau vers la périphérie, soit des noyaux ronds pycnotiques et des débris de noyaux, enfin, aussi, des formations floues. On remarqua des mitoses en nombre moyen. Au contraire, il existait **peu de corpuscules de Hassal**. Ceux-ci avaient cependant un aspect normal, bien qu'ils fussent constitués de peu de cellules. On pouvait distinguer les stades de transition dans le développement des corpuscules : d'abord un protoplasme plus visqueux et prenant mieux l'éosine, puis désintégration et dissolution du noyau, enfin, transformation des corpuscules en débris, ne montrant plus à la périphérie aucun élément nucléé, plat, et concentriquement disposé. On n'y remarqua aucun leucocyte, éosinophile ou autre ; cependant, quelques éosinophiles se trouvèrent très dispersés dans les capillaires.

Dans un autre endroit des septa conjonctifs, on remarqua une transformation hyaline plus marquée ; un pigment de couleur jaune-marron, donnant une réaction de fer positive, et, pour la plus grande partie, intracellulaire ; des hémorragies récentes, en forme de bandes et d'îlots ; et enfin, aussi, des dépôts considérables de masses calcaires.

L'entremêlement de ces deux types de cellules bien tranchés était particulièrement caractéristique du contenu des mailles.

Diagnostic de l'auteur : forme spéciale d'hyperplasie.

Remarques : Cette néoformation est classée par Bell comme un thymome bénin ; pour Wu, c'est un lympho-épithéliome bénin.

Observation 15. - Matras et Priesel (1928) (cas IV)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 56 ans. Début par ptosis et troubles de la phonation. Mort de bronchopneumonie. Durée : 2 ans.

Principaux symptômes : au début, ptosis passager, troubles de la parole ; plus tard, troubles de la déglutition ; symptômes de paralysie bulbaire artério-sclérotique. Il n'existait pas de symptômes d'une

tumeur médiastinale.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva dans la région du thymus dans le médiastin antérieur une tumeur composée de deux lobes de tissu adipeux ; ces lobes, mesurant, à droite, 7,5 cm. x 3 cm. x 1 cm., et à gauche, 6,5 cm. x 3,5 cm. x 1 cm., se terminaient en haut par des prolongements effilés atteignant le bord inférieur du corps thyroïde.

A partir du lobe gauche s'était développée une tumeur mesurant 11 cm. x 7,5 cm. x 5,5 cm., à grand axe oblique de haut en bas et de droite à gauche ; elle remplissait l'espace entre le péricarde et le lobe pulmonaire gauche, et comprimait légèrement vers le bas le péricarde, qu'elle recouvrait. Sa couleur était gris-blanchâtre avec des points jaune-clair en quelques endroits, sa consistance dure, et sa surface bosselée mais lisse, non adhérente aux plèvres. Vers la droite, la tumeur s'étendait en haut jusqu'à la ligne médiane, et reposait sur l'aorte et ses grosses branches d'origine. Elle comprimait légèrement, d'avant en arrière, l'artère pulmonaire gauche. Vers la gauche se trouvait une masse plus ferme, adhérent à la plèvre au niveau du lobe pulmonaire supérieur, sans cependant empiéter nettement sur le tissu pulmonaire. Ce lobe était un peu comprimé à gauche et en arrière par la tumeur.

La section, pratiquée à travers la tumeur et le lobe supérieur gauche du poumon, montra que la tumeur était encapsulée et bien délimitée sur tous les côtés. Sur sa plus grande étendue, elle montra une coloration gris-blanchâtre, une consistance dure, et une structure finement granuleuse ou fibrillaire, et se trouva **divisée en plusieurs lobules** par de nombreuses cloisons fibreuses dures, larges de 1 mm. Quelques lobules étaient d'une coloration plus rouge-grisâtre, et contenaient de petits vacuoles et des vaisseaux sanguins élargis. Plus au centre de la tumeur, on trouva une zone qui mesurait environ 4,5 cm. x 1,5 cm., nettement délimitée par rapport au reste du tissu par des bords ondulés, blanchâtres et très durs, bombant légèrement sur la coupe. Le milieu de cette zone était un peu concave, de coloration blanchâtre, luisant, et presque homogène.

Les ganglions médiastinaux étaient libres de tissu tumoral ; il n'existait aucune métastase.

Examen Histologique : Microscopiquement, également, la tumeur se montra entourée par une capsule fibreuse et élastique, qui envoya des cloisons vers le parenchyme. Dans quelques endroits, comme au niveau du tissu pulmonaire, le tissu tumoral envahissait la capsule, s'y infiltrant sur un court trajet.

Partout, il se présentait comme un ensemble compact de cellules, tassées les unes contre les autres, avec des noyaux pauvres en chromatine ayant des nucléoles distincts, et avec des corps plasmatiques assez gros, sans limites nettes. Les noyaux étaient tantôt arrondis, d'un diamètre de 8 à 12 μ , tantôt ovales, mesurant 10 x 8 μ , tantôt en forme de bâtonnet, mesurant alors 16 x 5 μ . Les cellules basales,

au voisinage des vaisseaux sanguins ou des cloisons, étaient souvent allongées ou courtes cylindriques, avec des noyaux mesurant en moyenne $10 \times 7\mu$; elles formaient un seul rang en forme de palissade.

Dans ces masses cellulaires solides, ou parfois lâches et ressemblant un peu à un réticulum, se trouvaient par endroits de nombreuses cellules lymphoïdes, ayant un noyau d'un diamètre de 5 à 7μ . On remarqua ces cellules lymphoïdes souvent groupées en grand nombre autour des vaisseaux sanguins dans des espaces lymphatiques très nettement élargis à ces endroits. En outre, la proportion relative des deux types de cellules variait peu ; le plus souvent, le **réticulum épithélial**, facilement reconnaissable dans toutes les parties du blastome, **prédominait**.

Les vaisseaux sanguins étaient parfois remplis. Dans quelques endroits, les espaces périvasculaires précités contenaient du sang ; parfois, même, le tissu tumoral se trouvait pénétré de sang. Ailleurs, les espaces périvasculaires, étaient très fortement élargis, et remplis d'un liquide séreux, homogène et coagulé. On remarqua, en outre, des kystes assez gros, reconnaissables à l'œil nu, formés, peut-être, par le reflux dans les espaces de liquide accumulé dans les tissus ; sans doute, ces kystes se formaient, en partie, aux dépens de petits foyers d'hémorragie, comme l'indiquait la présence de cellules finement granuleuses dans leur voisinage immédiat. Ces espaces ne possédaient pas de paroi propre, mais se montraient entourés directement par l'épithélium tumoral.

Il manqua, dans le tissu tumoral, toute trace d'une structure fibrillaire. Des préparations colorées par la méthode de Mallory, et les imprégnations argentiques, montrèrent de rares fibres fines, seulement en relation avec des vaisseaux sanguins. Il n'existait pas de **formations épithéliales concentriques ressemblant à des corpuscules de Hassal**. Le tissu tumoral ne montra presque pas de nécrose, et seulement dans quelques endroits une infiltration graisseuse finement granuleuse des éléments épithéliaux.

Diagnostic de l'auteur : lympho-épithéliome.

* * *

Observation 16. — Auerbach (1930)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 53 ans $\frac{1}{2}$. Début par œdème de Quincke avec ptosis temporaire Mort brusque par paralysie respiratoire. Durée : 8 mois $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : ptosis double, plus marqué à gauche ; diplopie ; gêne de la mastication et de la déglutition ; troubles de la parole ; impossibilité de prononcer « s », voix claire au commencement, puis devenant incompréhensible ; faiblesse générale marquée ; parésie des bras et des pieds, avec fatigabilité très rapide après des mouvements ; faiblesse des muscles de la nuque, tête tombant en avant ; visage sans expression ; crise d'étouffement ; réflexe pharyn-

gien faible ; intermittence des symptômes ; sensibilité intacte.

Albuminurie ; lymphocytose sanguine : 14 %.

Examen Macroscopique : On trouva dans le médiastin antérieur, un corps gros comme un œuf de pigeon, dur, blanc, et nodulaire, occupant la région du thymus.

A côté de ce corps, il existait dans le tissu grasseux des formations molles de dimensions variant entre celles d'une noisette jusqu'à celles d'une lentille, de coloration bleu-rougeâtre, et ayant l'aspect de ganglions lymphatiques.

A la section, on voyait une tumeur du thymus de couleur blanc-jaunâtre, divisée par des septa mous de tissu conjonctif en lobules de dimensions variant entre celles d'un pois et celles d'une noix.

Examen Histologique : La tumeur avait un aspect variable suivant la proportion des deux sortes de cellules qui y étaient représentées : gros éléments protoplasmiques pâles ; et petites cellules ressemblant à des lymphocytes, et à cause de celà, paraissant plus sombres.

A un plus fort grossissement, on remarqua que cette distinction apparente n'existait pas en réalité : il y avait beaucoup moins d'éléments lymphoïdes dans la partie claire contenant des grosses cellules que dans la partie plus sombre, où, cependant, on remarqua, aussi des éléments, clairs, tantôt disposés en cordons, tantôt en réseaux. En somme, les gros éléments cellulaires prédominaient sur les petites cellules rondes, dans les sections faites à travers le milieu de la tumeur.

Le petites cellules rondes correspondaient en tout à des cellules lymphoïdes. Quant aux gros éléments protoplasmiques, leur nature était bien visible aux endroits où il n'existait presque pas de lymphocytes. Ici, on remarqua qu'ils étaient disposés de la même façon que dans les épithéliums : tassés étroitement les uns contre les autres ; ils avaient un protoplasme abondant, et leurs contours étaient visibles comme des figures rondes ou polygonales. Ce caractère épithélial se montra plus nettement aux endroits où on trouva des espaces creux.

Ces espaces étaient limités, comme des espaces glandulaires, par un épithélium cylindrique. A un plus fort grossissement, on remarqua dans certaines régions de la tumeur, de nombreux espaces creux, irrégulièrement limités, à lumières remplies de lymphocytes. En les examinant plus attentivement, on remarqua que ces espaces étaient de deux sortes : 1) des espaces ne contenant que des lymphocytes, quelquefois, aussi, par endroits, quelques cellules épithéliales, et une substance soit hyaline et homogène, soit réticulaire ; 2) des espaces nettement centrés par des vaisseaux ; au voisinage de ces vaisseaux, on remarqua de nombreux lymphocytes. Tandis qu'il faut considérer les premiers espaces comme des espaces glandulaires, ceux-ci étaient différents. On doit penser qu'il y avait une forte accumulation de lymphocytes au voisinage d'un vaisseau qui a formé l'espace.

Dans d'autres endroits de la tumeur, aussi, on remarqua plusieurs

de ces vaisseaux entourés d'épais manchons de lymphocytes. Si, dans les endroits où les accumulations de lymphocytes étaient plus marquées, on enlevait beaucoup de ces lymphocytes par la technique histologique (méthode de congélation) on avait l'impression d'espaces lymphatiques périvasculaires ; mais ces espaces, comme nous l'avons déjà remarqué, s'expliquent tout autrement. C'est à cause de telles images que Mandlebaum et Celler ont décrit les cellules situées au contact de ces espaces comme des cellules endothéliales de vaisseaux lymphatiques, à partir desquelles, croyaient-ils, les cellules tumorales prendraient leur origine. En réalité, cette localisation ne dit rien sur l'origine des cellules tumorales, puisque les vaisseaux viennent seulement de pousser dans la tumeur, et puisqu'il s'agit d'un épithélium et non d'un endothélium. Il semble qu'il y ait, à l'intérieur de cette masse épithéliale, une certaine séparation des éléments, puisque ceux-ci sont disposés en masses cellulaires rondes et ovales.

On ne voyait aucune délimitation nette par des fibres conjonctives, même après coloration par la méthode de Mallory. Le noyau était, en général, gros et pâle, arrondi, montrant un réseau chromatinien distinct. Cependant, les différences extraordinaires que présentèrent les noyaux quant à leur forme, leur taille, et leur contenu chromatinien étaient remarquables. On remarqua de nombreuses formes pycnotiques, ratatinées et anguleuses, ressemblant aux lymphocytes, dans plusieurs exemplaires de la deuxième partie de la tumeur. Cependant la confusion n'était pas possible à un examen de plus près. Outre ces noyaux ratatinés, riches en chromatine, on remarqua, aussi, des noyaux de taille normale ou même plus grande que normalement, polymorphes et colorés aussi intensivement ; plusieurs étaient cunéiformes et fusiformes. Parfois, on rencontra même des cellules géantes qui se coloraient soit normalement, soit plus fortement, et qui montraient quelquefois des formes bizarres.

Dans une autre région, qui montra un entremêlement dense de cellules épithéliales et de lymphocytes, le diagnostic histologique était encore plus difficile. Les cellules épithéliales semblaient être arrachées les unes des autres, et ne se trouvèrent qu'isolées, par endroits, dans un tissu riche en lymphocytes. L'aspect épithélial était si peu apparent que l'on comprend que des observateurs aient considéré ces cellules comme endothéliales (Mandlebaum et Celler). Elles formaient, en effet, un réseau maillé, comme un réticulo-endothélium, qui contenait de nombreux lymphocytes dans ses interstices. On pouvait seulement deviner leur caractère épithélial quand on avait les images sous les yeux, ou quand on connaissait l'histoire du développement de l'organe.

Malgré les recherches les plus attentives, **on ne pouvait pas trouver des corpuscules de Hassal** dans ce cas. Il ne faut pas confondre avec eux les nombreuses sections de vaisseaux contenant une substance hyaline, et entourés, en forme de bague, par plusieurs rangées de lymphocytes.

Diagnostic de l'auteur : lympho-épithéliome bénin.

* * *

Observation 17. - Brem et Wechsler (1934) (cas 1)

Histoire Clinique : Femme, K. F., âgée de 27 ans. Début, à la suite d'une grippe, par une faiblesse dans le bras gauche, et un ptosis la paupière gauche. Mort avec phénomènes de dyspnée et de suffocation. Durée : 3 mois $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral ; paralysie de la convergence ; facies masqué ; asthénie progressive ; vertiges, céphalée ; fatigabilité rapide des muscles ; gêne de la mastication, de la déglutition, et de la parole ; cyanose ; accès de dyspnée.

Examen électrique : réaction myasthénique au courant faradique des muscles biceps et peroniers.

Examen radiologique : une radiographie du thorax ne montra rien d'anormal.

Examen Macroscopique : On trouva dans le médiastin antérieur, s'étendant le long de la face antérieure du péricarde, une tumeur composée apparemment de deux structures. Sa partie supérieure avait l'aspect d'une glande thymique hyperplasiée, sauf qu'elle était un peu plus dure que normalement ; au contraire, la partie inférieure montra une tumeur nodulaire, dure, encapsulée, de forme ovale, qui mesurait environ 4 cm. dans son plus grand diamètre, et 2,5 cm. dans son diamètre le plus petit. A la section, la tumeur, de couleur blanc-grisâtre, avait un aspect trabéculaire, et contenait plusieurs petites zones de calcification.

Examen Histologique : L'examen de sections de la partie supérieure de la masse médiastinale montra qu'il s'agissait de la glande thymique.

La masse circonscrite inférieure avait la structure d'un thymome. Elle était complètement encapsulée par une couche épaisse de tissu fibreux dense et hyalin, contenant de petites collections focales de cellules rondes. Les vaisseaux sanguins de la capsule montrèrent une hyperplasie modérée, irrégulière et nodulaire, de l'intima.

Des sections pratiquées dans diverses portions de la tumeur montraient des aspects assez variés. **Pour la plupart, la tumeur se composait de grandes nappes anastomotiques de cellules polyédriques,** séparées par de petites quantités de tissu fibreux vasculaire. Ces cellules avaient de gros noyaux vésiculaires et des nucléoles distincts. Le cytoplasme était acidophile et granuleux, et les limites cellulaires indistinctes. Quelques-unes des cellules avaient un aspect aplati. On remarqua très peu de cellules rondes, situées principalement autour des vaisseaux sanguins.

Dans d'autres sections, les cellules se trouvèrent divisées en îlots irréguliers par de grandes quantités d'un stroma fibreux et dense, et les cellules rondes étaient plus visibles.

Dans d'autres zones encore, la structure se rapprochait de celle de la glande thymique, avec des cellules rondes prédominant sur les minces cordons de cellules polyédriques. Ces cellules polyédriques se trouvaient au voisinage des capillaires. Les mitoses étaient rares. On ne remarqua aucune cellule plasmatique éosinophile, ni de cellule géante, ni de corpuscule de Hassal.

Diagnostic de l'auteur : hyperplasie thymique et thymome.

* * *

Observation 18. - Brem et Wechsler (1934) (cas 2)

Histoire Clinique : Homme, L. K., âgé de 54 ans. Début par faiblesse musculaire et troubles de la parole, précédés de plusieurs accès d'asthme. Mort subite. Durée : 1 mois.

Principaux symptômes : Fatigabilité rapide de la voix ; bouffées de chaleur ; sensation de lourdeur dans la tête ; insomnie ; amaigrissement ; figure sans expression ; léger ptosis bilatéral.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva dans la région du thymus, couchée transversalement sur la trachée, les gros vaisseaux et les attaches supérieures du péricarde, une tumeur très ferme, encapsulée, en forme de saucisse, mesurant 9 cm. x 3 cm. Sa section était difficile. La surface de section montra une **structure lobulaire**, les lobules de couleur jaune-crèmeuse étant séparés par des bandes denses de tissu fibreux.

Examen Histologique : L'examen de coupes de la tumeur médiastinale montra qu'elle était complètement encapsulée par une couche épaisse de tissu fibreux dense qui envoyait de larges travées dans la substance de la tumeur, lui donnant un aspect lobulé. Ces travées étaient bizarrement disposées, se ramifiant du tronc principal comme les branches d'un arbre. Le parenchyme se composait de **grosses cellules réticulaires, polyédriques ou aplaties**. On remarqua peu de lymphocytes, et seulement quelques rares cellules plasmatiques.

Diagnostic de l'auteur : thymome.

* * *

Observation 19. - Wu (1935)

Histoire clinique : Homme, âgé de 64 ans. Début par fatigue, surtout marquée le soir. Mort par cachexie rapide. Durée : 3 mois ½.

Principaux symptômes : symptômes classiques de cirrhose hépatique avec ascite ; gêne de la déglutition, surtout pour les solides ; salivation ; puis, signes très nets de paralysie bulbaire.

Diagnostic clinique : cirrhose du foie avec ascite, symptômes de myasthénie grave.

Examen Macroscopique : On trouva, dans la partie supérieure du

médiastin antérieur, au-devant des racines de l'aorte et de l'artère pulmonaire, une tumeur mesurant 8 cm. x 4,5 cm. x 4 cm. Elle adhérait un peu au péricarde et au bord antérieur du poumon droit, mais sans envahir aucun de ces organes. Elle était entourée par une capsule fibreuse et avait un aspect nettement lobulé, surtout de sa surface antérieure convexe. Les lobules étaient de toutes dimensions, de 0,2 à 1,5 cm., et se trouvaient séparés par des cloisons de tissu fibreux qui partaient de l'intérieur de la capsule.

A la section, le tissu tumoral, mou, montra une coloration gris-rose. Au milieu de sa face postérieure, légèrement concave, se trouva un nodule d'un diamètre de 5 à 6 mm. Ce nodule, qui paraissait normal était entouré d'une capsule hyaline épaisse de 5 à 6 mm., qui montrait une zone de calcification dense à sa périphérie.

Examen Histologique : A l'examen des sections, on remarqua des lobules d'une néoplasie cellulaire compacte, séparée par des cloisons fibreuses. Le tissu tumoral formant ces lobules consistait en nappes massives ou en cordons syncytiaux de cellules épithéliales, partout accompagnées de petites cellules rondes dans leurs interstices. Il n'existait pas d'éléments fibreux, sauf dans la capsule et les cloisons interlobulaires, ou accompagnant les vaisseaux sanguins. Ceux-ci, pour la plupart des capillaires, étaient plus nombreux dans quelques lobules que dans d'autres. L'aspect le plus frappant de la tumeur, à un faible grossissement, était l'entremêlement intime des cellules épithéliales et des petites cellules rondes.

A un fort grossissement, les cellules épithéliales montrèrent une disposition très désordonnée de leur polarité. Les cellules individuelles, souvent mal limitées, avaient, en général, une taille et une forme variables. Les détails nucléaires et protoplasmiques montrèrent également des variations considérables dans diverses régions, suivant les stades de croissance et de différenciation.

Dans quelques endroits, tels que la périphérie de certains lobules, où dans les lobules jeunes, les cellules épithéliales étaient disposées en cordons continus, mal limités. Leur noyau avait un aspect sombre, saupoudré ; à un examen plus minutieux, il montra un réseau chromatinien avec des nœuds chromatiques équidistants. Les cellules les plus périphériques avaient un noyau nettement vésiculaire. On remarqua presque toujours un nucléole, situé au centre ou un peu excentriquement. Le cytoplasme, abondant, et généralement un peu polychromatique, et les limites indistinctes des cellules individuelles, se combinaient pour donner un aspect syncytial.

Dans les interstices, et aussi parmi les cellules individuelles, se trouvèrent de petites cellules, soit isolées, soit en amas ; elles avaient un diamètre de 5 à 6,5 μ et possédaient des noyaux ronds et très sombres, parfois avec une encoche sur un côté. Généralement, toute la cellule paraissait occupée par le noyau, mais assez souvent il existait une mince couche de cytoplasme à la périphérie. Quelquefois, le noyau avait une disposition chromatique en cadran d'horlo-

ge, simulant l'aspect des noyaux de cellules plasmatiques. Ces cellules étaient, donc, morphologiquement identiques aux lymphocytes.

On remarqua un nombre presque égal d'éléments épithéliaux et lymphoïdes, en général, mais **dans certaines zones de la tumeur la néoplasie épithéliale paraissait tellement massive et continue que tout le tissu avait un aspect épithélial**, avec quelques lymphocytes disséminés ici et là. Dans ces zones, les cellules épithéliales avaient des noyaux un peu plus gros, et un cytoplasme aussi plus abondant, plus éosinophile, et un peu fibrillaire ou réticulaire. Ces cellules montraient fréquemment une auréole autour du noyau, et les limites cellulaires étaient plus nettes. Tous ces traits indiquaient un stade de différenciation cellulaire plus avancé. Parfois, les lymphocytes étaient groupés en petits nodules lymphoïdes.

Dans toutes les sections examinées, certains aspects bizarres des cellules épithéliales s'observaient ici et là. D'abord, les corpuscules concentriques consistaient en une ou plusieurs grosses cellules pâles au centre, avec quelques cellules en forme de croissant disposées en plusieurs rangs autour d'eux. Ces formations étaient pratiquement identiques aux corpuscules de Hassal du thymus normal en voie d'évolution, tels que les a décrit Hammar (1921).

Ensuite, les cellules tumorales bordant les vaisseaux sanguins et les espaces périvasculaires et même la capsule et les cloisons interlobulaires, montrèrent une disposition en palissade. Ici, les cellules épithéliales prenaient une forme cylindrique ou cubique basse, et étaient disposées en une couche régulière, bien distincte. Leur noyau se montrait plus près de la base que du pôle distal. On ne remarqua pas de membrane basale, ni de vrais cils.

Un point d'intérêt spécial était la présence d'espaces semblables à des espaces lymphatiques dans les parois des vaisseaux sanguins, qui occupaient le centre de ces espaces, où à l'extérieur de ces parois. Ces vaisseaux sanguins consistaient en un tube endothélial, entouré extérieurement par une couche collagène d'épaisseur variable. Très fréquemment, un espace contenant des quantités diverses de lymphocytes, se trouva dans la paroi vasculaire, comme s'il avait été formé par le fendage de la couche collagène. La paroi extérieure de ce conduit était généralement au contact de la couche palissadique des cellules tumorales, ou pouvait être en partie détachée d'elle.

Une autre trouvaille, bien que peu fréquente, était la présence de masses épithéliales d'aspect squameux ; elles représentaient, probablement, un développement plus avancé des corpuscules concentriques.

Deux fois seulement, on remarqua des cellules en forme d'aiguillon (« prickle cells »), généralement plus grosses que les cellules épithéliales, ayant un cytoplasme qui se colorait plus fortement. Elles montraient des striations radiales nettes, ou épineuses, à la périphérie.

Des cellules géantes, principalement mononucéaires, étaient assez

communes. On observa rarement des mitoses. Le cytoplasme de quelques unes des cellules épithéliales paraissait pâle et écumeux, probablement par suite de changements dégénératifs. L'imprégnation argentique par la méthode de Foot et Menard révéla l'absence d'un réticulum fibreux.

La capsule fibreuse et les septa interlobulaires se montrèrent souvent hyalinisés, mais dans les parties plus fibreuses on trouva des lymphocytes disséminés en petite quantité. Quelques unes des zones hyalinisées avaient subi une nécrose et une calcification centrale. Dans une région, on remarqua de petits îlots de tissu thymique survivant dans l'épaisseur de la capsule fibreuse. Ils consistaient en un réticulum fusiforme, ayant de nombreux lymphocytes dans ses interstices, mais ne montrant **aucun corpuscule de Hassal**. A la périphérie d'un de ces îlots, se trouva une zone d'hypertrophie et d'hyperplasie de la maille fusiforme, avec des noyaux nettement vésiculaires.

Diagnostic de l'auteur : lympho-épithéliome bénin.

* * *

Observation 20. - Norris (1936) (cas 2)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 33 ans. Durée de la maladie . 2 ans $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : symptômes typiques de myasthénie grave ; pendant les 6 derniers mois de la vie : vomissement et douleurs épigastriques. A l'examen radiologique : signes d'atonie duodénale.

Examen Macroscopique : On trouva, dans le médiastin antérieur, une petite tumeur dure, encapsulée, ayant un diamètre de 5 cm., et pesant 17 gr. Elle présentait un gros nodule à sa face antérieure et plusieurs élévations nodulaires à sa face postérieure. A la section, elle se montra constituée d'un tissu dense, de couleur rose-grisâtre, d'une structure assez uniforme.

Examen Histologique : Une partie de la tumeur montra une disposition **lobulaire** ; les lobules, séparés par une petite quantité de tissu aréolaire lâche, avaient la forme d'une langue et suggérèrent la forme et la disposition des lobules du thymus normal.

Dans les autres parties de la tumeur, de larges septa de tissu fibreux dense divisaient encore plus irrégulièrement la tumeur. On avait l'impression très nette que ces denses septa fibreux ne représentaient pas les parties essentielles de la tumeur, mais qu'ils étaient probablement des inclusions accidentelles autour desquelles avait pu se développer la tumeur.

Le tissu tumoral principal consistait en nappes et cordons de cellules épithéliales syncytiales, qui montrèrent dans leurs interstices quelques lymphocytes disséminés ici et là. Le nombre des lymphocytes par champ était nettement plus petit que dans le tissu tumoral

du 1er cas (q. v.). On remarqua quelques corpuscules de Hassal. Les cellules épithéliales étaient à tous points de vue semblables à celles décrites dans le cas I. Apparemment, la structure de cette tumeur correspondait à un stade foetal un peu moins avancé que celui décrit dans le cas I, car il y avait moins d'infiltration lymphocytaire, et le syncytium ressemblait à celui d'une période moins avancée d'organogénèse.

Dianostic de l'auteur : thymome bénin ou adénome foetal ou hyperplasie.

* * *

Observation 21. - Norris (1937)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 55 ans. Début par une céphalée intense, suivie quelques jours plus tard par un épiphora et ptosis. Mort avec phénomènes dyspnéiques et cardiaques. Durée : 4 ans.

Principaux symptômes : ptosis de la paupière gauche ; faiblesse du bras et de l'épaule droits ; fatigue rapide pendant la marche ; incontinence des matières ; un traitement par des irradiations roentgens sur la moelle cervicale amena la disparition du ptosis, et une amélioration de la faiblesse musculaire ; puis, reprise des symptômes ; en tout, admis 6 fois à l'hôpital ; accès de suffocation et de toux ; asthme ; orthopnée ; hypertrophie du cœur gauche, hypertension.

Examen radiologique : une radiographie, pratiquée 6 mois après le début, montra une ombre nettement délimitée qui dépassait la région hilare du poumon gauche (on pensait à une déformation des vaisseaux pulmonaires).

Examen Macroscopique : On trouva, dans la partie supérieure du médiastin antérieur, une tumeur ovale, aplatie, entourée par une capsule de tissu fibreux dense ; elle mesurait 9 cm. x 6 cm. x 3,5 cm., et pesait 63 gr. Sa surface de section montra un tissu charnu, grisâtre, parcouru par des bandes larges et denses de tissu conjonctif, dans lesquelles se trouvèrent des zones jaunâtres d'une consistance plus molle.

En dehors de quelques gros nodules lymphatiques dans le médiastin antérieur, avoisinant la tumeur, on ne remarqua pas d'adénopathie.

Examen Histologique : L'examen microscopique de la portion charnue de la tumeur thymique montra quelques variations de structure. Les cellules principales de la tumeur étaient des cellules épithéliales disposées en forme de syncytium, à limites cellulaires indistinctes, à cytoplasme acidophile, plus ou moins homogène, et à noyaux vésiculaires ovoïdes ou cubiques, dans lesquels la chromatine était disséminée en un réseau délicat. On remarqua souvent un nucléole distinct. Dans les interstices du syncytium épithélial, on trouva de rares petits lymphocytes assez régulièrement disséminés. On remarqua aussi quelques corpuscules de Hassal.

La structure de la tumeur variait dans les diverses régions suivant

le degré de la vascularisation qui y s'était développé. Dans les parties plus jeunes de la tumeur, il y avait très peu de capillaires, et les cellules épithéliales y étaient grosses, disposées en nappes larges. Les parties un peu plus âgées se reconnaissaient par la présence de tourbillons épithéliaux et de bourgeonnements vasculaires solides dans les nappes épithéliales. Des régions encore plus vieilles montrèrent un nombre plus grand de ces jeunes vaisseaux. Enfin, dans les parties les plus vieilles et les mieux différenciées, presque la moitié du tissu tumoral était constituée de capillaires bien formés et assez larges, qui s'anastomosaient librement, mais qui, pour la plupart, semblaient avoir une direction parallèle ; dans de telles zones, les cellules épithéliales se montrèrent disposées en cordons étroits, séparés par les capillaires intermédiaires.

Outre le plus complet développement vasculaire en relation avec l'âge croissant du tissu tumoral, on remarqua un changement dans la cytologie des éléments épithéliaux. Dans les régions où les structures étaient les mieux différenciées, l'épithélium thymique se composait de cellules beaucoup plus petites avec des prolongements étroits qui formaient un syncytium lâche. Il en résulta une structure réticulaire, et les variétés cellulaires, et leur disposition, correspondaient plus exactement à celles de l'épithélium du thymus adolescent ou adulte. Le riche réseau vasculaire et les cordons intermédiaires d'épithélium syncytial formaient une structure qui suggérait la pulpe splénique.

Au sein des plus larges septa fibreux denses il existait un peu de nécrose. Les corpuscules de Hassal trouvés dans la tumeur étaient vacuolés ; la confluence des vacuoles transformait ces corpuscules en petites kystes. Apparemment, les kystes plus gros avaient une origine semblable, car ils étaient bordés par des cellules épithéliales qui ressemblaient à celles des corpuscules de Hassal.

Des sections faites à travers le tissu aréolaire attaché à l'extérieur de la tumeur principale, montrèrent la présence de tissu thymique qui avait l'aspect de celui trouvé ordinairement dans la glande adulte. Les corpuscules de Hassal étaient plus nombreux dans ce tissu que dans celui de la masse encapsulée. Les portions médullaires de ces lobules étaient formées de cellules épithéliales thymiques étroitement tassées, et semblables morphologiquement aux cellules qui constituaient les régions mieux différenciées de la tumeur.

Diagnostic de l'auteur : thymome bénin ou adénome.

* * *

c) Lobulation Nette

Observation 22. - Symmers (1932) (cas XXIII)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 56 ans. Début par un torticolis et une faiblesse des muscles du cou. Mort subite au cours d'accès paroxystiques de dyspnée. Durée : 9 semaines.

Principaux symptômes : faiblesse de tous les muscles du cou, avec tendance pour la tête de tomber en avant ; difficulté progressivement croissante de la mastication et de la déglutition ; syndrome de Claude Bernard-Horner du côté gauche ; déviation de la langue vers la gauche ; conservation de la force musculaire des membres.

Diagnostic clinique : lésion bulbaire ou cervicale haute, d'origine probablement vasculaire.

Examen Macroscopique : On trouva à la partie supérieure du médiastin antérieur, dans la région normalement occupée par le thymus, une tumeur à peu près cordiforme, avec l'encoche en bas. Elle mesurait 7 cm. de longueur x 5 cm. de largeur x 3 cm. d'épaisseur. Son bord droit était libre ; son bord gauche adhérent au bord antérieur du lobe supérieur du poumon gauche, pénétrait pour une distance de plusieurs centimètres dans le parenchyme pulmonaire. En bas, la tumeur reposait sur la surface antérieure du sac péricardique auquel elle adhérait, mais qu'elle ne pénétrait pas. Sa consistance était dure. A la section, sa substance se montra blanche et grenue.

Il n'existait nulle part des métastases.

Examen Histologique : L'examen des sections faites dans diverses parties de la tumeur montra une **disparition complète de la disposition normale en substances corticale et médullaire**. La tumeur, surtout dans ses parties centrales, se composa d'un grand nombre de cellules épithéliales réticulaires, et d'un nombre relativement petit de lymphocytes. Les cellules réticulaires, volumineuses, de forme irrégulière mais à limites nettes, se caractérisaient par un cytoplasme peu abondant, peu colorable, entourant un gros noyau vésiculaire avec un nucléole acidophile excentrique, et par la présence de fibrilles cytoplasmiques délicates. Par endroits, les cellules réticulaires étaient isolées ; ailleurs, elles étaient disposées en petits amas, parfois en gros îlots.

Ce qui était l'aspect le plus frappant, peut-être, de l'examen, c'était la condensation concentrique des cellules réticulaires pour former des **corpuscules de Hassal**. On voyait ceux-ci à tous les stades du développement, depuis le premier groupement des cellules réticulaires, passant par le stade de lamellation concentrique, jusqu'au stade final caractérisé par une dégénérescence granuleuse ou hyaline du cytoplasme des cellules situées au centre, avec intatinement et pycnose de leurs noyaux. Là où la tumeur pénétrait dans le tissu pulmonaire se trouva un nombre de cellules réticulaires disposées en îlots, avec une adjonction rare de lymphocytes, mais ne montrant aucune tendance à la formation de tourbillons.

Diagnostic de l'auteur : épithélioma.

Remarque : Wu classe cette tumeur comme un lympho-épithéliome bénin.

* * *

C. — Tumeurs à Prédominance Cellulaire Variable.
a) Sans lobulation nette.

Observation 23. — Hun, Blumer et Streeter (1904)

Histoire Clinique : Homme, H. K., âgé de 32 ans. Début par ptosis du côté gauche et faiblesse musculaire. Mort au cours d'accès paroxystiques de suffocation. Durée : 22 mois.

Principaux symptômes : ptosis double, plus marqué à gauche ; gêne de la mastication et de la déglutition ; voix nasonnée, enrouée après une conversation ; faiblesse des mains et des jambes ; fatigue rapide des muscles ; marche impossible après quelques pas ; pas d'atrophie musculaire.

Examen électrique : réaction myasthénique typique au courant faradique ; pas de RD.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 17 heures après la mort, montra dans le médiastin antérieur, derrière le manubrium sternal, une tumeur globulaire, molle, presque fluctuante, mesurant environ 5 cm. de diamètre. Cette tumeur, qui occupait à peu près la région où se trouve le thymus dans les premières années de la vie, bien qu'elle était peut-être un peu plus bas, n'adhérait ni à la trachée, ni à l'œsophage, et ne déterminait aucune compression de ces organes.

A la section, le néoplasme se montra formé d'une prolifération cellulaire extrêmement molle. Quelques zones nettement hémorragiques, avaient l'aspect et la consistance de pâte d'anchovie, tandis que d'autres, non hémorragiques, d'une coloration blanc-grisâtre, grenue, donnaient l'impression d'un sarcome cellulaire. La tumeur était entourée d'une capsule de tissu conjonctif qui semblait formée simplement par le refoulement et la condensation du tissu conjonctif avoisinant.

Diagnostic anatomique : sarcome du médiastin antérieur, né probablement aux dépens des restes du thymus.

Examen Histologique : A la coupe, le tissu tumoral se montra composé de colonnes irrégulières ou flots de cellules épithélioïdes, cubiques, ayant de gros corps protoplasmiques grenus et des noyaux assez gros et pâles. Tout autour, et en nombre à peu près égal, se trouva une autre variété, consistant en petites cellules rondes, à noyau fortement colorable, qui remplissait presque tout le corps cellulaire. Ces cellules ressemblaient aux cellules lymphoïdes trouvées dans tout tissu lymphatique et dans la plus grande partie de la substance thymique.

La première se rencontre aussi dans le thymus, où elle a généralement tendance à régresser et à former les corpuscules de Hassal. Ici, au contraire, les cellules épithélioïdes montrèrent **peu de tendance** soit à s'atrophier, soit à **se disposer concentriquement** : elles donnaient plutôt l'impression d'une prolifération marquée et d'une activité

glandulaire. Dans la tumeur, bien vascularisée, on remarqua de nombreuses cellules sanguines libres, et, par places, d'assez abondantes extravasations de sang.

Dans les muscles, on remarqua, entre les fibres musculaires, groupées autour des petits vaisseaux, de petites infiltrations circonscrites de cellules lymphoïdes, ressemblant aux petites cellules rondes du thymus.

Diagnostic de l'auteur : lymphosarcome du thymus, montrant une hyperplasie lymphocytaire et épithéliale, avec métastases musculaires.

Remarques : Bell classe cette tumeur comme un thymome bénin ; Wu la classé comme un lympho-épithéliome.

* * *

Observation 24. - Jones (1916)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 58 ans. Début, après un refroidissement, par une faiblesse des muscles du cou. Durée : 3 ans $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : faiblesse musculaire générale ; gêne de la mastication et de la déglutition ; amaigrissement ; rémission durant plus de 2 ans ; puis, à nouveau, faiblesse des muscles du cou et du larynx ; ptosis de la paupière droite ; fatigue rapide des muscles masticateurs, empêchant le malade de terminer ses repas ; parole lente et indistincte ; psychisme normal ; pas de diplopie, pas de nystagmus ; langue et voile du palais normaux.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée le jour après la mort, montra une tumeur dans la région thymique, juste au-dessus du cœur, et immédiatement derrière le sternum. Enchassée dans du tissu conjonctif lâche, elle n'adhérait ni au sternum, ni à aucun des viscères thoraciques. Elle était facilement séparée de son enveloppe de tissu conjonctif. Une forte capsule fibreuse, d'une épaisseur de 0,5 mm. environ, l'entoura complètement, n'étant perforé à aucun point. La tumeur pesait 60 gr., et mesurait 6 cm. de longueur x 4 cm. de largeur x 3,5 cm. d'épaisseur. A la section, elle avait une consistance un peu plus molle que celle d'un thymus d'enfant, et se montra parsemée de zones hémorragiques. Sa coloration était d'un gris-claire, sauf dans les portions contenant du sang. On ne pouvait distinguer aucun lobule.

Examen Histologique : A un faible grossissement, aucune lobulation distincte ne pouvait être reconnue, bien qu'on remarquât quelques cloisons irrégulières, formées d'un tissu conjonctif très lâche, et contenant de petits lymphocytes et des vaisseaux sanguins. On trouva de nombreuses petites zones hémorragiques, autour desquelles il y avait souvent des cellules phagocytaires, remplies de pigment sanguin. Quelques zones étaient nécrotiques.

La tumeur était formée de cellules à gros noyaux vésiculaires. et à cytoplasme abondant et peu colorable ; ces cellules étaient fusionnées ensemble pour former un syncytium. En de nombreux endroits du syncytium se trouvèrent des espaces, de forme et de dimensions

variables, contenant de petits lymphocytes. Dans quelques régions les cellules lymphoïdes prédominaient, dans d'autres c'étaient les cellules épithéliales. Celles-ci étaient des cellules épithéliales thymiques.

Ce tissu tumoral correspondait assez exactement au tissu thymique fœtal, au stade de l'organe épithélial se transforme en organe lymphoïde. Il n'existait aucune différenciation nette en substances corticale et médullaire. On ne trouva **aucun corpuscule de Hassal**. Il n'y avait aucun doute, cependant, que la tumeur se composait d'un tissu thymique jeune.

Dans quelques régions de la tumeur, on remarqua des formations tubuliformes, contenant un ou plusieurs petits vaisseaux sanguins et quelques lymphocytes. La cavité était beaucoup plus grande que le vaisseau contenu, et le syncytium épithélial était disposé en couche lisse pour former sa paroi. L'examen de coupes en séries montra que ces cavités tubulaires étaient branchées sur de plus grands septa. De petits vaisseaux sanguins, accompagnés par des lymphocytes, pénétraient dans les parties plus solides de la tumeur, et formaient des cavités dans le tissu, beaucoup plus grandes que les vaisseaux pénétrants. Il ne faut pas prendre ces formations pour des vaisseaux lymphatiques ou pour des tubules.

Diagnostic de l'auteur : thymome bénin.

Remarque : Wu classe cette tumeur comme un lympho-épithéliome bénin.

* * *

Observation 25. - Herzog (1918)

Histoire Clinique : Homme, S. G., âgé de 45 ans. Début par faiblesse du bras gauche. Mort par phénomènes de paralysie respiratoire. Durée : 16 mois.

Principaux symptômes : ptosis marqué de l'œil droit ; gêne de la mastication et de la déglutition ; fatigabilité rapide de la parole ; amélioration des symptômes, puis rechute ; grande faiblesse ; cyanose des lèvres ; dyspnée.

Examen électrique : réaction myasthénique typique de la plupart des muscles, surtout des muscles du visage et des extrémités supérieures.

Examen Macroscopique : On trouva dans le médiastin antérieur un lobule graisseux, gros comme un doigt, long de 6 cm., large de 3 cm. et ayant à peu près la forme du thymus. Une tumeur mesurant 20 x 16 mm. occupait son extrémité inférieure, un peu vers la gauche. Cette tumeur, entourée par un tissu conjonctif solide d'une épaisseur de 2 mm., adhérait au péricarde. A la section, elle s'affaissa, et présentait un tissu mou, de couleur gris-rougeâtre, avec des zones hémorragiques. On remarqua des septa droits de tissu conjonctif qui en quelques endroits pénétraient de la capsule dans l'intérieur de la

masse tumorale.

Examen Histologique : La section de la tumeur montra que la capsule était constituée d'un tissu conjonctif compact, en partie hyaline, avec de nombreuses fissures contenant des globules rouges, de petites cellules rondes, et des masses brunes solides. On remarqua en plus dans les fissures un tissu semblable à celui formant l'intérieur de la tumeur avec des corpuscules de Hassal et de Russel. Ce même tissu se trouva aussi à plusieurs endroits sur la surface de la capsule.

A la section, on pouvait déjà voir à l'œil nu des zones hémorragiques et cellulaires. Les zones cellulaires contenaient deux sortes de cellules : 1) de petites cellules rondes, ayant un noyau rond ou ovalaire se colorant assez régulièrement avec quelquefois des grains un peu plus foncés, et un cytoplasme formant autour de lui une boule étroite, visible parfois d'un seul côté, parfois semblant manquer tout à fait. Ces cellules ressemblaient, donc, beaucoup à des lymphocytes ; 2) des cellules deux à quatre fois plus grandes que les précédentes, plus riches en protoplasme, ayant une forme ronde, le plus souvent irrégulière ; le cytoplasme se colorait par l'éosine ; le noyau rond ou ovalaire, une fois plus grand que celui des lymphocytes, se colorait peu et montrait des grains foncés. Ces cellules ressemblaient aux cellules réticulaires du thymus.

Ces deux sortes de cellules étaient complètement entremêlées. En outre, le tissu mou contenait des zones hémorragiques plus ou moins grandes, dans lesquelles se trouva un réseau de fibrine, et, par places, de grosses masses brunes donnant la réaction ferrique. Ces masses étaient plus rares dans les parties riches en cellules, et se trouvèrent surtout dans les tissus conjonctifs des septa, ou à côté d'eux. On ne remarqua pas de cellules éosinophiles.

Les foyers riches en cellules qui se trouvèrent dans le tissu conjonctif de la capsule et à la surface de la capsule étaient composés du même genre de cellules que celui de l'intérieur de la tumeur. Mais ils contenaient moins de cellules réticulaires. Par contre, on y trouva quelques corpuscules de Hassal.

A la section des tissus graisseux du médiastin, on remarqua à l'œil nu les foyers composés de tissu thymique. Ils se composaient, pour la plupart, de lymphocytes mais ils montraient aussi des cellules réticulaires et des corpuscules de Hassal. Par conséquent, il existait une relation entre ce tissu, celui de la capsule, et le tissu formant la substance même de la tumeur.

* * *

Observation 26. — Gold (1935)

Histoire Clinique : Femme, Philomena G..., âgée de 31 ans. Début par paralysie temporaire des muscles oculaires. Mort avec phénomènes de suffocation. Durée : 3 ans.

Principaux symptômes : 2 rémissions, à un an d'intervalle, de la

paralysie oculaire ; puis, troubles progressifs de la déglutition ; gêne de la parole ; faiblesse de toute la musculature ; parésie du releveur de la paupière supérieure droite ; albuminurie ; glycosurie ; pas d'atrophie de la langue.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée quelques heures après la mort, montra dans le médiastin antérieur, immédiatement derrière le sternum, un nodule rond, bien limité, d'un diamètre de 4 cm., qui reposait sur la partie supérieure du péricarde. Dans son voisinage se trouvèrent des restes atrophiques du tissu thymique, de couleur blanc-laiteux. La masse médiastinale n'adhérait pas aux poumons.

La section, pratiquée après fixation, montra une capsule de tissu conjonctif entourant un tissu presque homogène, de couleur blanc-grisâtre, dans lequel se trouvèrent, surtout dans les parties périphériques, de nombreuses lacunes remplies d'une masse gélatineuse (résultat de la fixation).

Examen Histologique : L'examen du tissu blanc-grisâtre de la tumeur montra son identité avec le tissu thymique. On trouva un réticulum avec de nombreuses petites cellules du type de lymphocytes qui, par leur disposition, tassées les unes contre les autres, rappelaient l'écorce du thymus ; à des endroits où ils étaient moins denses, ils rappelaient la substance médullaire. Dans ces dernières régions se trouvèrent aussi de petits corpuscules concentriques, tassés les unes contre les autres, ressemblant absolument aux corpuscules de Hassal. Il n'existait aucune disposition ordonnée dans la réparation de l'écorce et de la substance médullaire.

Les images microscopiques montrèrent la présence de plusieurs grandes lacunes, remplies parfois de lymphocytes et d'un coagulum finement granuleux, parfois, aussi, de masses fibrineuses. Dans les plus petites lacunes, on remarqua parfois des extravasations sanguines, ce qui donnait l'aspect d'un tissu périvasculaire. Le vaisseau central des plus grandes lacunes ne pouvait être observé que très rarement. Là où le tissu thymique était rapproché des lacunes, on remarqua des cellules réticulaires en forme de palissade.

Dans la capsule, en partie formée d'un tissu conjonctif fibreux et hyalin, on remarqua parfois des amas de lymphocytes.

Diagnostic de l'auteur : thymome.

Remarque : Wu classe cette tumeur comme un lympho-épithéliome bénin.

* * *

b) Lobulées

Observation 27. - Alter et Osnato (1929)

Histoire Clinique : Femme, A. R., âgée de 31 ans. Début par ptosis

bilatéral. Mort avec phénomènes de dyspnée et de cyanose. Durée : environ 6 mois.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral, plus marqué à gauche ; dysphagie ; dysphonie ; faiblesse générale ; dyspnée ; amaigrissement ; gêne de la déglutition ; faiblesse des muscles de la nuque et des mâchoires.

Examen Macroscopique : On sentait un nodule dur, gros comme une noix, au-devant de l'isthme du corps thyroïde. Dans le médiastin antérieur, on trouva une masse s'étendant depuis la fosse jugulaire jusqu'à plus de la moitié du sac péricardique. Cette masse, qui paraissait être un gros thymus, adhérait au sternum, d'où il fallait la disséquer. Elle était bien encapsulée, et mesurait environ 9 cm. x 7 cm. x 6 cm. Sa capsule était recouverte par de denses membranes fibreuses.

A la section, on trouva un nodule bien limité au centre de la masse thymique. Ce nodule, qui mesurait 6 cm. x 4 cm., était entouré d'une capsule fibreuse très dure, en partie calcifiée, d'une épaisseur de 5 à 8 mm. en moyenne. Le centre du nodule, d'une consistance molle et pulpeuse, avait une coloration rouge-pourpre. Des septa fibreux s'étendaient irrégulièrement de la capsule vers le parenchyme. Une partie de celui-ci montra une coloration rouille, rouge-brunâtre ; d'autres portions montrèrent des zones hémorragiques et des zones jaune-opaque. Le nodule était entouré de graisse entremêlée de tissu fibreux. Cette fibrose s'étendait au corps thyroïde, et, en arrière, sur la crosse aortique.

Juste au-dessus de l'isthme du corps thyroïde, à la jonction de l'isthme et du lobe thyroïdien droit, on trouva un nodule tellement dur qu'il dût être scié. A la section, il montra une capsule épaisse, fibreuse, en grande partie calcifiée. Ce nodule mesurait environ 23 mm. de diamètre. Au centre, on trouva un parenchyme mou et pourpre, identique à celui du nodule thymique. La capsule, irrégulière, et presque entièrement calcifiée, avait une épaisseur de 8 à 13 mm.

Examen Histologique : L'étude histologique du nodule thymique médiastinal était du plus grand intérêt. On trouva les deux variétés usuelles de cellules du thymus normal dans la partie pulpeuse. Il n'existait, cependant, aucune trace de structure ordonnée. Dans quelques champs, les petites cellules rondes prédominaient ; dans d'autres, les grosses cellules épithéliales pâles. Ces deux variétés étaient entremêlées, et divisées en des masses de dimensions variables par du tissu fibreux, vieux, en partie hyalinisé ; ce tissu contenait de nombreux vaisseaux sanguins plus grands. On remarqua de nombreux néo-capillaires dans le parenchyme.

Le parenchyme montra une légère infiltration de polynucéaires dans toute son étendue. Ici et là se trouvèrent, aussi, quelques cellules plasmiques et éosinophiles. On remarqua d'assez rares corpuscules de Hassal, de dimensions variables, mais, pour la plupart, assez volumineux. Ils se trouvèrent assez près de la capsule, entourés pour

la plupart par des lymphocytes. On trouva, aussi, près de la capsule, un amas de cellules épithéliales.

Il n'existait même pas le moindre indice d'une différenciation entre les substances corticale et médullaire. Les cellules épithéliales étaient polyédriques, et avaient des noyaux clairs et vésiculeux, d'une taille uniforme ; elles montraient la disposition réticulaire usuelle, avec limites cytoplasmiques indistinctes.

On n'observa pas de figures de mitose. On trouva des zones étendues de nécrose, entourées par du tissu fibreux, vieux, en partie hyalinisé, contenant des masses irrégulières d'une substance chromatique fusionnée ; on nota, aussi, des hémorragies récentes et anciennes. Il existait de nombreuses cellules endothéliales, dont plusieurs étaient remplies d'un pigment brun. On trouva, également, de nombreux vaisseaux lymphatiques et sanguins, dont aucun ne contenait de thrombi.

Le nodule au-dessus de l'isthme du corps thyroïde ressemblait, à tous points de vue, par sa structure histologique, à celle du nodule thymique. Les corpuscules de Hassal étaient même plus fréquentes que dans le nodule thymique, et une différenciation entre la corticale et la médullaire était évidente aussi en plusieurs endroits. La substance médullaire consistait en un réticulum épithélial ordinaire, avec des lymphocytes et des corpuscules de Hassal entremêlés. Des cellules éosinophiles et plasmiques étaient disséminées partout. On remarqua des zones nécrotiques ayant une paroi fibreuse bien distincte, qui contenaient des masses chromatiques, des noyaux détruits et des cellules errantes de toutes sortes. Près des zones nécrotiques, se trouvèrent des masses de cristaux d'acide gras, entourés par un tissu granuleux, tel qu'on le rencontre autour des corps étrangers.

Diagnostic de l'auteur : processus inflammatoire chronique.

Remarque : Norris considère le nodule thymique comme une néoplasie.

* * *

Observation 28. - Halpern et Popper (1931)

Histoire Clinique : Femme, E. F., âgée de 43 ans. Début, à la suite d'une intoxication alimentaire, par ptosis, troubles de la déglutition et de la parole. Mort par pneumonie. Durée : 4 mois.

Principaux symptômes : ptosis, plus marqué à droite qu'à gauche ; dysphagie ; dysarthrie ; faiblesse du bras gauche ; rémission des symptômes ; puis, fatigabilité des muscles ; à nouveau, troubles de la mastication, de la déglutition et de la parole ; facies myasthénique.

Examen électrique : réaction myasthénique.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée le lendemain de la mort, montra dans la région des corps adipeux thymiques un gros nodule tumoral de forme ovale, orienté de droite à gauche, et de haut en bas, qui reposait sur le péricarde. Il était complètement en-

touré par une capsule conjonctive, et mesurait 9 cm. x 5 cm. x 4 cm. Son pôle supérieur atteignait à peu près la hauteur de la base du cœur ; il manquait les prolongements allant au corps thyroïde. La surface de la tumeur, très irrégulière, présentait des bosselures de toutes dimensions. La tumeur reposait, pour la plus grande partie, de façon plate sur le péricarde ; au milieu de sa face postérieure. cependant, elle bombait, formant une petite bosse contre la base du cœur et la cavité péricardique. Le péricarde se trouvant au-dessus de cet endroit était résistant, mais mince.

A la section, le nodule tumoral se montra composé de deux parties bien visibles à l'œil nu. La partie antérieure, large comme un doigt, se composait d'un tissu strié de traits blancs ; il montrait à plusieurs endroits des zones hémorragiques. Sa couleur variait de gris-rouge jusqu'au gris-jaunâtre. Au pôle inférieur, on trouva, ouverts par la section, plusieurs kystes, gros comme des pois, à parois lisses, remplis d'un liquide rougeâtre. Cette partie limitait en avant, en haut, et en bas, un tout petit nodule qui formait le substratum de la bosselure plaquée contre le péricarde.

Ce nodule consistait en un tissu plus compact, blanchâtre, et finement strié, au milieu duquel se trouva un foyer d'hémorragie, rouge-foncé, gros comme une noisette. La limite entre les deux zones était bien nette, en général. Cependant, à quelques endroits, on remarqua des traits blanchâtres qui provenaient du petit nodule, et pénétraient dans le tissu avoisinant, beaucoup plus foncé et mou.

Les gros vaisseaux n'étaient nul part attirés par la tumeur, et se montraient entièrement libres.

Diagnostic anatomique : tumeur médiastinale d'origine thymique.

Examen Histologique : La partie postérieure, blanchâtre, striée, et considérablement plus dense, correspondait à un tissu riche en cellules, qui se groupaient en petits et gros nids. Le réseau qui subdivisait ce tissu se composait, en général, de septa de tissu conjonctif pauvres en noyaux et d'une largeur égale, d'où partaient, par endroits, des ramifications plus fines qui pénétraient dans les alvéoles. Ce réseau, dans lequel on apercevait des vaisseaux de dimensions variables, prenait naissance dans la capsule du nodule tumoral, formée d'un tissu conjonctif dense. Au milieu de ce réseau, correspondant au foyer hémorragique rouge-foncé déjà cité, se trouva un réseau plus dense de bandes hyalines, entre lesquelles on remarqua des globules rouges sortis des lumières vasculaires et des zones hémorragiques.

La partie antérieure, macroscopiquement rouge et molle, se montra, à un faible grossissement, composée d'un tissu riche en cellules, parcouru par des bandes rares de tissu conjonctif qui partaient du réseau postérieur. En outre, on remarqua de grandes et petites lacunes remplies de sang ; ces lacunes correspondaient soit à des lumières de vaisseaux à parois minces, soit à des hémorragies intra-tissulaires.

L'examen à un fort grossissement montra que le tissu richement cellulaire des deux parties était constitué, pour la plupart, de deux

éléments entièrement différents : d'une part, de grosses cellules riches en protoplasme, à noyaux vésiculeux, et à cytoplasme finement granuleux, à limites cellulaires indistinctes, prenant une teinte bleu-pâle après coloration avec l'hématoxyline. Les noyaux, de dimensions variables, de forme arrondie ou ovale, montraient un réseau de chromatine lâche, et un petit nucléole acidophile. Des figures de mitose, toujours régulières, étaient assez nombreuses dans quelques endroits.

A côté de ces éléments relativement gros, on remarqua plusieurs plus petits, avec une couche de cytoplasme très étroite et à peine reconnaissable. Leurs noyaux, arrondis ou quelquefois ovalaires, pycnotiques, atteignaient à peine la grandeur d'un globule rouge, et seulement rarement dépassaient cette taille.

La proportion de ces deux éléments cellulaires était très variable suivant les endroits de la tumeur. Dans le réseau plus compact, les éléments plus petits, semblables à des lymphocytes, prédominaient, et entre eux se trouvaient parsemés assez rarement des éléments pâles, plus gros, semblables aux cellules épithéliales. Dans certains endroits, ces derniers éléments manquaient presque complètement, et l'image rappelait alors une tumeur à cellules rondes, par exemple celle d'un sarcome lymphatique. Dans beaucoup d'autres endroits, les cellules pâles étaient disposées plus abondamment et plus densément ; parfois isolées et disposées en bulbe d'oignon, elles ressemblaient, alors, à des corpuscules de Hassal. En outre, les cellules rondes se trouvèrent groupées de façon dense autour des assez rares capillaires qui parcouraient les nids ; elles se trouvèrent, aussi, dans les lumières vasculaires.

Dans les régions où les bandes de tissu conjonctif étaient plus rares, on remarqua une image complètement différente. Ici, les cellules épithélioïdes prédominaient fortement. A plusieurs endroits, elles étaient disposées presque comme dans des foyers épithéliaux, et l'on reconnaissaient entre eux un piqueté de cellules rondes peu abondant. Dans beaucoup d'endroits, les cellules pâles étaient disposées en une palissade d'éléments cubiques autour des vaisseaux, ce qui donnait l'aspect d'un périthélioma. On remarqua ces cellules aussi, dans les réseaux plus petits, où elles prenaient un aspect fusiforme. Ces réseaux, formés de cellules épithélioïdes en forme de nid d'abeille, correspondaient à des aréoles graisseux, dans lesquels on pouvait mettre en évidence de grosses gouttelettes de graisse, colorables par le Soudan. Dans de tels réseaux de cellules graisseuses et fusiformes, les cellules rondes manquaient presque complètement.

Ailleurs, dans la partie antérieure, les cellules lymphocytoïdes étaient aussi disposées nettement autour des vaisseaux et des rares septa ; par endroits, elles se trouvèrent dans les lumières vasculaires. Par les méthodes de Bielschowsky, Maresh et Mallory, on pouvait mettre en évidence des fibres de réticuline dans les capillaires et dans les septa, mais ces fibres manquaient complètement dans les alvéoles. Les nids cellulaires étaient, donc, complètement libres de fibres de

réticuline ; les fibrilles manquaient aussi entre les cellules isolées, de la partie antérieure, qui étaient, pour la plupart, des éléments pâles.

Diagnostic de l'auteur : tumeur lympho-épithéliale du thymus.

* * *

Observation 29. - Löwenthal (1932)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 63 ans. Début par faiblesse progressive. Mort par broncho-pneumonie. Durée : 4 ans.

Principaux symptômes : faiblesse progressive.

A la palpitation : tumeur dure, pulsatile, dans la région jugulaire.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un thymus pesant 26 grammes, et mesurant 8 cm. x 4,5 cm. x 1,25 cm. Les deux lobes thymiques étaient arrondis à leur extrémité inférieure, le lobe droit descendant un peu plus bas que le gauche. En haut, le prolongement supérieur du lobe gauche manqua complètement, tandis que le corps s'étendait en haut seulement du côté gauche. A travers la capsule assez fine et blanchâtre, on remarqua le parenchyme, d'une couleur gris-rougeâtre sale.

A la section, la surface parenchymateuse, gris-rougeâtre, montra des espaces d'un diamètre de 3 à 4 mm., remplis d'une masse vitreuse gris-clair. Un de ces espaces était au contact immédiat d'une lacune vide, mesurant environ 6 x 2 mm.

Examen Histologique : L'examen microscopique montra une prédominance du tissu parenchymateux sur le tissu interlobulaire. Ce dernier était un tissu conjonctif pauvre en noyaux, en partie tout lâche, avec une substance un peu fibreuse, où se trouvèrent en quantité assez variable, mais assez peu abondante, de petites accumulations de tissu adipeux ; ce tissu adipeux était plus abondant au voisinage du parenchyme.

Le parenchyme ne montra **pas de différenciation en zones corticale et médullaire**, mais des zones irrégulières, soit riches en lymphocytes, soit pauvres en lymphocytes. En outre, il montra un grand nombre de capillaires remplis de sang.

Dans les régions pauvres en lymphocytes, donc correspondant à la substance médullaire, on remarqua, dans des endroits circonscrits, une transformation épithélioïde complète, et des **corpuscules de Hassal** de toutes sortes, à tous les stades de développement. Les plus petits se composaient de cellules tantôt arrondies, tantôt serpigneuses, tantôt piriformes ; les moyens, jusqu'à un diamètre de 1 mm. environ, étaient, aussi, ronds et allongés, ou de formes diverses. Ils possédaient, parfois, à leur périphérie, une bordure de cellules, tassées soit nettement, soit indistinctement. Au centre, plus ou moins compact, on observa des lacunes en forme d'aiguille, des cellules avec des granulations graisseuses, et des lymphocytes. Quelques cavités semblables avec des cellules contenant des granulations graisseuses se

montrèrent, aussi, au milieu du parenchyme en petits foyers très irréguliers ; ces structures étaient reconnaissables comme **corpuscules de Hassal** seulement par leurs limites cellulaires unilatérales.

Comme pour les formes de passage décrites entre les petits et les moyens corpuscules de Hassal, il existait toutes les formes de passage entre les corpuscules moyens et les corpuscules kystiques les plus gros, ayant des diamètres de 4 x 3 mm. Les formes les plus grandes avaient un contenu assez liquide, dans lequel nageaient des leucocytes isolés ou des globules de granulations graisseuses. Dans un même kyste, la paroi variait d'un épithélium à une seule couche, à un épithélium de plusieurs couches de cellules plates, mais parfois, toute membrane limitante manquait complètement, et alors, les cellules parenchymateuses semblaient arriver jusqu'au contact immédiat du liquide.

Dans le parenchyme réticulaire, on ne trouva qu'un dépôt de lipoïdes isolés et des hémorragies submiliaires isolées ; il n'existait pas de pigment sanguin ancien, ni dans le parenchyme, ni dans le tissu interlobulaire. Les artères et les veines ne montrèrent aucune anomalie. On n'observa aucune cellule éosinophile.

Diagnostic de l'auteur : hyperplasie.

* * *

Observation 30. - Zajewloschin (1933).

Histoire Clinique : Femme, L. A., âgée de 30 ans. Début par ptosis de la paupière gauche, et sensation de rigidité dans la gorge. Mort par défaillance cardiaque. Durée ; 1 an.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral, plus marqué à gauche ; strabisme divergent, diplopie ; BW++ traitée par 22 injections de HgCL₂ ; dyspnée ; voix nasonnée ; gêne de la déglutition ; régurgitations de liquides par le nez ; en tout, admise 3 fois à l'hôpital ; faiblesse et fatigabilité des muscles du tronc et du cou ; variations dans l'intensité du ptosis.

Examen électrique : pas de réaction myasthénique dans les muscles des extrémités, ni dans les muscles masséters.

Diagnostic clinique : myasthénie grave pseudo-paralytique.

Examen Macroscopique : On trouva, dans le médiastin antérieur, au-devant et au-dessus du péricarde, une tumeur mesurant 5 cm. x 4 cm. x 1,4 cm., siégeant au pôle inférieur du thymus, du côté gauche. Sa surface était un peu rugueuse, sa consistance dure. Elle était lâchement unie au péricarde, plus solidement au tissu graisseux. La partie supérieure consistait en un tissu graisseux, la partie inférieure contenait un peu de tissu glandulaire. Le poids du thymus, avec une partie du péricarde, était 22,0 grammes.

A la section, la surface se montra lobulée, mais les lobules étaient de dimensions variables. La masse tumorale était d'une coloration blancâtre. A son pôle supérieur, on remarqua une zone arrondie,

de couleur ambre-jaune clair, ayant un diamètre de 1 cm. ; à son centre se trouva un noyau blanc. Cette zone était séparée du reste de la tumeur par une capsule solide de tissu conjonctif, épaisse de 2 millimètres.

Diagnostic anatomique : Néoplasme médiastinal (gl. thymique ?).

Examen Histologique : La tumeur se montra divisée en lobules de dimensions variables par de gros septa de tissu conjonctif, constitués de grosses fibres collagènes, disposées parallèlement. Par endroits, les fibres étaient gonflées, et formaient par leur confluence une substance homogène. Entre les fibres se trouvèrent des fibroblastes et des lymphocytes. Ceux-ci étaient disposés soit de façon diffuse, soit en longs files, infiltrant les cloisons ; ils n'étaient pas concentrés autour des vaisseaux. Les septa, riches en vaisseaux sanguins, envoyaient des ramifications à l'intérieur des lobules.

Le tissu lobulaire était plus ou moins uniforme, aussi bien au centre qu'à la périphérie. Rarement, on remarqua des lobules constitués de cellules graisseuses typiques, entre lesquelles se trouvaient des lymphocytes. La plupart des lobules ne montraient pas de cellules graisseuses typiques ; leur structure cellulaire apparaissait tantôt diffuse, tantôt trouée par des lacunes ayant des directions différentes.

Les cellules tumorales étaient de deux sortes : 1) des cellules rondes, de largeur moyenne, avec un noyau rond et un cytoplasme à peine perceptible ; le noyau montrait un réseau chromatinien, et se colorait parfois, de façon pycnotique. Ces cellules étaient sûrement des lymphocytes ; 2) des cellules plus grandes, à limites parfois indistinctes, à noyau plus gros, vésiculeux, de forme ovale ou oblongue, se colorant peu ; on remarqua dans le noyau un ou deux nucléoles, et un réseau chromatinien consistant en petits granules.

La proportion des deux sortes de cellules était variable dans diverses régions de la tumeur. Dans quelques lobules, les lymphocytes prédominaient, et entre eux se trouvèrent des cellules de l'autre type, distribuées sans ordre. Dans d'autres lobules, où l'on trouva des cavités sus-citées, l'autre variété de cellules prédominaient, et, ici, des cellules isolées étaient rares. On voyait plutôt une masse syncytiale où beaucoup des cellules étaient unies par des prolongements protoplasmiques.

Outre ces deux sortes de cellules, on trouva, aussi, mais rarement, des cellules éosinophiles. Ici et là, on remarqua des cellules montrant un aspect de karyokinèse ; des images de division cellulaire ne s'observèrent que dans un petit nombre des cellules.

A la périphérie du nodule tumoral, tout près des septa, pour ainsi dire dans les cavités préformées, se trouvèrent des espèces de cellules graisseuses, qui donnaient l'impression d'être gonflées, et de subir un processus de métamorphose muqueuse. Ces cellules avaient les mêmes dimensions que des cellules adipeuses ordinaires, mais on remarqua aussi des cellules plus petites.

On remarqua des corpuscules de Hassal, d'un diamètre de 90μ,

à plusieurs endroits de la partie supérieure de la tumeur ; ils consistaient en une masse cornée au centre, tandis que dans les parties périphériques ils montraient des cellules nucléées disposées concentriquement.

A la périphérie de quelques lobules, on observa de très grosses cellules avec un noyau central, et un protoplasme vacuolaire. Bien qu'aucune coloration ne fut pratiquée, il n'y avait aucun doute que ces cellules étaient infiltrées d'une substance grasseuse ou lipéide. Ces cellules se distinguaient des cellules grasses typiques sus-citées, en état de dégénérescence, par la situation centrale de leur noyau, et elles ressemblaient, au premier abord, à des cellules des glandes sébacées. Par endroits, elles étaient disposées en couches.

Quant aux cavités sus-citées, elles avaient une forme irrégulière, tantôt ronde, tantôt ovale, et elles étaient limitées par des cellules du deuxième type ; on y trouva rarement des lymphocytes. Les cellules entourant ces espaces étaient disposées radialement, de sorte qu'elles ressemblaient à des cellules épithéliales cylindriques. Ces cellules étaient si étroitement tassées qu'elles limitaient les cavités par des lignes nettes. Par endroits, cette bordure pénétrait dans la cavité. Dans les lacunes, on remarqua de petits vaisseaux sanguins, quelquefois, aussi, des capillaires lymphatiques.

Autour des vaisseaux, on remarqua un peu de liquide coagulé, en forme de réseau fin, résultant de la fixation ; on voyait aussi des éléments cellulaires, surtout des lymphocytes, plus rarement des monocytes, des éosinophiles, et aussi des cellules isolées du deuxième type. En outre, on remarqua des masses homogènes rondes qui se coloraient avec l'éosine. Les vaisseaux et les cellules se trouvèrent dans les parties centrales des lacunes, tandis que la périphérie était libre de cellules. C'est pour cette raison que les cavités paraissaient si nettes sur le fond de l'image microscopique.

La partie supérieure de la tumeur, qui montrait, macroscopiquement, la coloration jaune ambre, était entourée d'une capsule hyalinisée de tissu conjonctif, dans l'intérieur de laquelle on remarqua des masses, ressemblant à un liquide (lymphatique ?) coagulé, en forme d'un réseau de fines fibres stratifiées. Ailleurs, on trouva un nodule solide, formé de fibres collagènes disposées en faisceaux. Entre les fibres, on remarqua parfois des fibroblastes et un liquide coagulé, apparemment par suite de la fixation. Dans un endroit limité du nodule solide, se trouva un tissu gras typique. Autour du corpuscule décrit, il y avait de nombreux vaisseaux sanguins qui ne montrèrent aucun changement. Plus en dehors, le tissu tumoral commençait. On trouva dans les lobules les plus proches des corpuscules de Hassal.

Donc, la tumeur, par sa structure microscopique, rappelait beaucoup le thymus : même division en lobules, même constitution cellulaire en lymphocytes, en cellules épithélioïdes (pour Auerbach, épithéliales seulement), et de rares corpuscules de Hassal. Il y avait une petite différence : il manquait ici la disposition régulière des lobules en zones corticale et médullaire. Il existait, aussi, des cellules lipéides

particulières, et des lacunes autour des vaisseaux.

Si on fait abstraction de ces différences, on peut maintenir à bon droit que la tumeur a la structure du thymus. On peut se demander quel est le processus en cause, et comment on peut désigner la tumeur? Il ne peut s'agir ni d'hyperplasie, ni d'un véritable néoplasme.

Glande thymique : L'étude de la proportion entre le parenchyme et le tissu graisseux par le procédé de Hammar, montra que la masse de l'organe consistait en 26 % parenchyme et en 74 % tissu graisseux. Sur la coupe transversale (perpendiculaire à l'axe longitudinal de l'organe), le parenchyme se montra divisé en lobules irréguliers de dimensions variables. La répartition des lobules en substances corticale et médullaire n'était pas très nette, de sorte qu'il était difficile d'exprimer cette répartition en chiffres, d'après Hammar.

Dans quelques lobules de la périphérie, on trouva de véritables follicules, en forme d'amas globuleux de lymphocytes, mais sans centres germinatifs. Le parenchyme se composait de lymphocytes, de cellules épithélioïdes, et rarement de leucocytes à noyau polymorphe. Des cellules montrant des mitoses étaient rares. Il n'existait pas non plus beaucoup de corpuscules de Hassal. Sur la coupe, on trouva 1 ou 2 corpuscules de Hassal dans chaque lobule ; quelques-uns montrèrent des inclusions de leucocytes à noyau polymorphe, d'autres des dépôts calcaires. Des vaisseaux sanguins étaient présents en quantité moyenne. Les petits vaisseaux étaient élargis. Dans le tissu graisseux, on remarqua ici et là des cellules éosinophiles isolées.

* * *

Observation 31. - Meister et Ercklentz (1936)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 34 ans. Début par fatigue musculaire. Mort par accidents infectieux (pleurite, sinusite, bronchite, otite). Durée : ?

Principaux symptômes : fatigabilité musculaire ; atonie ; poussées de paralysie vespérale de la langue ; lassitude ; diminution de la force musculaire dans les bras et dans les jambes ; troubles de la parole ; ptosis ; gêne de la mastication et de la déglutition ; facies myasthénique.

Examen Macroscopique : L'autopsie montra, dans la partie supérieure du médiastin antérieur, ainsi que dans la partie inférieure du côté droit, des nodules gros comme des prunes, nettement limités. Chaque nodule, entouré d'une capsule fibreuse et hyaline d'une épaisseur de 1 à 2 mm., était formé d'une masse de tissu mou, rougeâtre, parcouru par des bandes fibreuses en forme de réseau.

En outre, plus en arrière, dans la plèvre pariétale droite, on trouva deux nodules, plus gros que des mandarines, très voisins l'un de l'autre. Ces nodules bombaient dans la cavité pleurale en forme de bosselures plates au niveau des 8e et 9e côtes. A la section, ils montrèrent la même structure que ceux décrits plus hauts.

On trouva encore un plus petit nodule, plat, gros environ comme une prune, situé juxta-vertébralement au niveau de la 12^e côte.

Examen Histologique : L'examen histologique des nodules tumoraux médiastinaux et pleuraux montra l'existence de **cloisons séparatrices extrêmement résistantes**. Ces cloisons étaient formées de tissu conjonctif fibreux, pauvre en noyaux, souvent hyalin.

Le tissu tumoral propre était composé de deux espèces de cellules : a) des cellules ressemblant entièrement à des lymphocytes ; b) des cellules relativement riches en plasma, arrondies ou fusiformes, avec un noyau assez gros et ovalaire, pauvre en chromatine. Ces deux espèces de cellules étaient entremêlées. Les cellules riches en plasma montrèrent partout une disposition réticulaire, et formèrent ainsi, parfois, des rubans presque épithéliaux. Les limites cellulaires étaient souvent indistinctes. Les cellules épithéliales présentaient une disposition variable : parfois en nappes, ailleurs en réseau. Plus rare était leur disposition en bandes de poisson avec des noyaux fusiformes. L'image donnait l'impression ici d'une formation sarcomateuse. Cependant, on ne trouva pas de fibres de réticuline, outre celles des septa de tissu conjonctif, ou autour des vaisseaux.

Au milieu des nids de cellules tumorales se trouvèrent des vaisseaux sinusaux bourrés de sang, avec une paroi mince, le plus souvent capillaire. Le sang était souvent coagulé dans ces endroits, la fibrine hyalinisée et traversée par des cellules fusiformes, donc en état d'organisation. Ainsi, à côté de vaisseaux gorgés de sang, on trouva des thromboses récentes ou anciennes.

Dans quelques endroits, les cellules ressemblant aux lymphocytes se trouvèrent en grand nombre rangées autour des vaisseaux. On remarqua des hémorragies intratissulaires anciennes ou récentes. On observa, également, disséminées en petite quantité dans le tissu tumoral, des cellules relativement grosses avec un plasma en forme de nid d'abeille, et un noyau excentrique ou en zig-zag, parfois riche en chromatine. Dans des nids plus petits, on remarqua des cellules ressemblant tout à fait aux cellules appelées xanthomatiques.

On ne trouva **aucun corpuscule de Hassal**, ni aucune structure les rappelant dans de nombreuses sections des divers nodules. Il n'existait non plus des cellules géantes thymiques. La coloration d'après la méthode de Maresch-Bielschowsky montra l'absence de fibres de réticuline dans le tissu tumoral.

Diagnostic de l'auteur : lympho-épithéliome.

* * *

A ce groupe, nous ajoutons le cas princeps d'Oppenheim, dont la description macroscopique semble démontrer un aspect lobulé ; la description histologique, trop sommaire, ne permet aucune conclusion quant à la prédominance d'une

variété cellulaire.

Observation 32. - Oppenheim (1899)

Histoire Clinique : Femme, B. K., âgée de 40 ans. Début brusque par des troubles de la vision, non précédés de phénomènes infectieux. Mort subite par paralysie respiratoire. Durée : 9 semaines.

Principaux symptômes : diplopie ; ptosis bilatéral des paupières, plus marqué à droite, gêne de la mastication et de la déglutition ; vomissements faciles ; apathie ; fatigabilité rapide ; faiblesse dans les bras et dans les jambes ; incontinence d'urine ; psychisme normal ; parole normale ; pas d'atrophie de la langue ; force musculaire conservée, pas d'atrophie des muscles ; démarche lourde et incertaine.

Examen électrique : les muscles masséters réagissaient faiblement aux courants faradiques forts.

Diagnostic clinique : polio-encéphalomyélite ou paralysie bulbaire sans substratum anatomique.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée quelques heures après la mort, montra dans la région des restes thymiques, une tumeur, grosse comme une mandarine, d'une coloration légèrement rouge-brunâtre. Sa surface de section, d'aspect strié, était parsemée de nombreux points et bandes, colorés en rouge et en noir.

On trouva, aussi, une tumeur, d'un diamètre de 4 cm. environ, adhérente au poumon droit.

Examen Histologique : La préparation colorée montra des masses de cellules rondes, fortement colorées, tassées les unes contre les autres ; de gros noyaux pâles, allongés ; et des capillaires fins, avec de grosses cellules endothéliales.

Diagnoostic de l'auteur : lymphosarcome de la glande thymique

Remarques : Bell classe cette tumeur comme un thymome bénin. Wu la considère comme un lympho-épithéliome bénin.

* * *

D. — Nous groupons, enfin, des tumeurs thymiques associées à la myasthénie, que nous ne pouvons faire rentrer dans aucune des catégories précédentes, soit à cause de leur description anatomique incomplète ou absente, soit à cause du fait que nous n'avons pu étudier l'article originel.

Observation 33. - Weigert (1901)

Weigert mentionne un cas avec une tumeur médiastinale, semblable à celle décrite (Obs. 4), chez un malade pour qui le diagnostic clinique oscillait entre : tumeur cérébrale, paralysie labio-glosso-pharyngée, et myasthénie grave. Aucun détail histologique n'est donné.

* * *

Observation 34. - Meggendorfer (1908) (Résumé par Bell)

Histoire clinique : Homme, âgé de 47 ans.

Principaux symptômes : turgescence des veines du côté droit du cou ; circulation collatérale thoracique ; hypertrophie des deux lobes thyroïdes ; légère albuminurie ; glycosurie parfois.

Examen hématologique : 9.200 leucocytes, dont 39,5 % polynucléaires, et 60 % lymphocytes.

Examen électrique : pas de réaction myasthénique.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva dans la région du thymus une tumeur nodulaire, de consistance ferme. Ce néoplasme adhérait fortement aux parties antéro-supérieures des poumons, englobait la crosse aortique et ses branches primitives, la veine cave supérieure, et le pneumogastrique gauche.

Des masses métastatiques occupaient les plèvres viscérale et diaphragmatique du côté droit.

A la section, la tumeur montra une consistance, pour la plus grande partie dure, avec quelques zones molles.

Examen Histologique : L'examen montra un sarcome à grosses cellules rondes. Le tissu conjonctif fibreux était fortement développé. On ne remarqua **aucun corpuscule de Hassal**, mais le tissu tumoral présentait une ressemblance incontestable avec du tissu thymique.

Diagnostic de l'auteur : sarcome à grosses cellules rondes.

Remarque : C'est le seul cas certain de tumeur thymique maligne associée à la myasthénie, ayant donné des symptômes de compression.

* * *

Observation 35. - Meyer (1908)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 47 ans. Début progressif par faiblesse et fatigabilité musculaire. Mort subite avec phénomènes dyspnéiques marqués. Durée : plusieurs années.

Principaux symptômes : cyanose, gonflement des veines du cou, circulation collatérale de la partie supérieure du thorax ; légère glycosurie. A la percussion : matité en avant du sternum.

Examen hématologique : 60 % de petits lymphocytes, pas de leucocytose.

Examen radiologique : grosse ombre au dessus du cœur.

Examen électrique : pas de réaction myasthénique.

Diagnostic clinique : myasthénie avec tumeur thymique.

Examen Macroscopique : L'autopsie confirma le diagnostic. Aucun détail n'est donné.

Examen Histologique : aucun détail.

* * *

Observation 36. - Wiener (1908)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 67 ans. Début par des troubles visuels. Mort subite.

Principaux symptômes : diplopie ; ptosis bilatéral ; gêne de la mastication et de la déglutition ; régurgitation de liquides par le nez ; parole nasonnée, ne pouvant être comprise après quelques mots ; fatigabilité musculaire, aggravée le soir, améliorée le matin.

Examen radiologique : ne montra aucune ombre caractéristique d'un thymus persistant.

Examen électrique : réaction myasthénique typique des muscles deltoïde et biceps.

Examen Macroscopique : L'autopsie révéla une tumeur occupant la région des restes thymiques. Aucun autre détail n'est donné.

Examen Histologique : aucun détail n'est donné dans cette référence.

* * *

Observation 37. - Marinesco (1908)

Histoire Clinique : Malade, âgée de 31 ans. Début brusque par ptosis bilatéral.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral, intermittent d'abord, puis permanent ; fatigabilité des membres, débutant aux membres supérieurs ; mastication pénible ; reflux de liquides par le nez ; fatigue rapide de la voix, parole lente et nasonnée.

Examen électrique : réaction myasthénique de Jolly dans le biceps.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 36 heures après la mort, montra la persistance du thymus.

Examen Histologique : Le thymus ne présentait pas de signes d'involution ni de dégénérescence, mais d'autre part, sa structure histologique n'était pas non plus normale. En effet, le lobule thymique n'offrait pas sa constitution habituelle en deux zones : l'une corticale et l'autre médullaire.

La substance épithélioïde se présentait sous forme de faisceaux et d'îlots séparant la portion lymphoïde, et ne contenait pas de corpuscules de Hassal. On remarqua des macrophages remplis de pigment, disséminés dans la substance épithélioïde ; il n'y avait pas d'infiltration graisseuse ni d'accumulation de graisse interstitielle.

Les vaisseaux ne montraient pas d'altérations et n'étaient pas oblitérés. Dans les préparations colorées au Pappenheim, on remarqua assez souvent un réticulum de fibrine, soit sous forme d'un feutrage composé de fibrilles assez épaisses, soit sous forme d'un réseau très dense de fibrilles fortement colorées. Dans ce cas, il s'agissait de petits foyers disséminés.

Diagnostic de l'auteur : persistance du thymus.

Remarque : Il est très probable que cette anomalie thymique, caractérisée par un bouleversement complet de la structure normale de la glande : absence de lobulation, absence des corpuscules de Hassal, — doive rentrer dans la catégorie des néoplasies thymiques.

* * *

Observation 38. - Roussy et Rossi (1911).

Histoire Clinique : Jeune fille, Gab..., âgée de 10 ans. Début par faiblesse dans les membres. Mort avec phénomènes de paralysie cardiaque et cyanose très marquée. Durée : 9 mois.

Principaux symptômes : fatigue rapide de la marche ; faiblesse générale progressive ; ptosis, plus marqué le soir ; facies masqué, inexpressif ; gêne de la mastication et de la déglutition ; reflux de liquides par le nez ; voix faible, nasonnée ; impossibilité de siffler ; tête tombant en avant.

Examen électrique : réaction myasthénique nette.

Examen Macroscopique : L'autopsie pratiquée 24 heures après la mort, montra dans le médiastin antérieur, immédiatement derrière le sternum, une masse glandulaire (thymus) qui pesait 5 gr. On ne trouva pas de trace de tumeur au niveau du médiastin antérieur.

Examen Histologique : A l'examen microscopique, l'architecture normale du thymus était complètement bouleversée ; **nulle part on ne retrouva la disposition folliculaire avec zones périphériques et centrales.**

A un faible grossissement, on remarqua d'abord des vaisseaux très nombreux, dilatés et gorgés de sang, des traînées de cellules épithélioïdes ou des amas disposés d'une façon tout à fait irrégulière, et entre eux de nombreuses cellules à type lymphocytaire.

A un plus fort grossissement, les cellules du type épithélioïde avaient un noyau peu riche en chromatine, un protoplasma nettement éosinophile et ne prenant pas l'orange. Un grand nombre de ces cellules présentaient des figures de division nucléaire, des noyaux étirés ou allongés, ou encore plusieurs noyaux. Les cellules du type lymphoïde étaient pour la plupart de petits lymphocytes associés à quelques rares noyaux mononucléaires. Nulle part sur les coupes **on ne trouva de corpuscules de Hassal**, ni même de groupement cellulaire tendant à la formation de corps concentriques.

Diagnostic de l'auteur : thymus persistant, avec congestion intense et hyperplasie lymphoïde.

Remarque : La classification exacte de cette anomalie du thymus, nettement petit, chez une jeune fille de 10 ans, paraît difficile. Pour les mêmes raisons que dans le cas de Marinesco, nous croyons qu'on peut la faire rentrer, provisoirement, dans la catégorie des néoplasies.

* * *

Observation 39. - Erlich (1918). (Résumé dans « Revue Neurologique »).

Histoire Clinique : Femme, âgée de 38 ans. Mort par accès de suffocation. Durée : 2 ans.

Symptômes : myasthénie.

Examen Macroscopique : tumeur maligne (sarcome) du thymus.

Examen Histologique : La tumeur montra une grande tendance à la calcification, et présenta des grains durs comme de l'os.

Les muscles du corps et du cœur se montrèrent parsemés de foyers d'infiltration à petites cellules.

* * *

Observation 40. - Erlich (1918). (Résumé dans « Revue Neurologique »).

Histoire Clinique : Femme, âgée de 41 ans. Mort le lendemain de l'apparition d'une fièvre (maladie infectieuse ?). Durée : 9 ans.

Symptômes : myasthénie.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un cancer du thymus. Le système vasculaire était aplasique.

Examen Histologique : La valeur thymique montra une grande tendance à la calcification et présenta des grains durs comme de l'os.

* * *

Observation 41. - Pulay (1919).

Histoire Clinique : Jeune fille, âgée de 17 ans. Début par troubles de la parole, et de la déglutition. Mort avec phénomènes de dyspnée et de cyanose. Durée : 1 an.

Principaux symptômes : parole indistincte, nasonnée ; gêne de la déglutition et de la mastication ; régurgitation de liquides par le nez ; ptosis bilatéral, ayant commencé à gauche ; céphalée ; paresthésies ; nervosité ; goître ; psychisme normal.

Examen radiologique : thymus normal ; lobe moyen du corps thyroïde gros.

Examen électrique : pas de réaction myasthénique.

Examen Microscopique : L'autopsie, pratiquée le lendemain de la mort, montra immédiatement au-dessous du manubrium sternal, le thymus formé de deux lobes gros comme des prunes, et un troisième lobe qui s'étendait jusqu'à la base du péricarde.

Le corps thyroïde, surtout le lobe droit, était très hypertrophié, et montra une tumeur grosse comme un poing d'enfant. Le lobe gauche était moins gros que le droit. A la section, la thyroïde présenta un stroma de structure adénomateuse, avec peu de colloïde.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

*

Observation 42. - Nathan (1929) (Résumé par Wu)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 40 ans.

Symptômes : myasthénie typique. Dyspnée ; gêne de la déglutition ; paralysie du diaphragme gauche.

Examen Macroscopique : On trouva, dans la région du thymus, une tumeur grosse comme un poing, adhérente au péricarde et au lobe supérieur du poumon gauche.

Il existait des métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux..

Examen Histologique : La tumeur consistait en un syncytium de cellules épithélioïdes, accompagnées partout de lymphocytes. On remarqua peu de corpuscules de Hassal typiques, de cellules thymiques géantes, et de masses cellulaires irrégulières. On rencontra également des mitoses.

Diagnostic de l'auteur : lympho-épithéliome.

* * *

Observation 43. - Butt (1936)

Butt rapporte 7 cas autopsiés de myasthénie grave. Dans 2, on remarqua la présence d'un thymome. Aucun détail, ni macroscopique, ni histologique, n'est donné.

* * *

Nous relevons enfin, les remarques de Holmes, dans la discussion à la fin de l'article de Mott et Barrada (1923) : Dans 6 cas sur 8 qu'il avait examiné à l'autopsie, Holmes trouva soit des tumeurs du thymus, soit des hypertrophies.

* * *

II. — MYASTHENIE AVEC HYPERTROPHIE THYMIQUE.

Nous présentons, d'abord, des observations d'hypertrophies thymiques constatées à l'autopsie. A ces observations, nous ajoutons les cas d'hypertrophie thymique décelée à l'examen radiologique, et traitée, alors, soit par les irradiations roentgenthérapiques, soit par des procédés chirurgicaux.

a) Cas avec autopsie

Observation 44. - Burr et Mc Carthy (1901)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 19 ans. Début par engourdissement des mains, des pieds et du dos. Mort avec phénomènes de dyspnée, cyanose, coma. Durée : 16 mois.

Principaux symptômes : faiblesse des bras et des jambes ; ptosis bilatéral, impossibilité de fermer les yeux volontairement ; tête tombant sur la poitrine ; parole lente et faible ; mastication lente, fatigue en mangeant ; gêne de la déglutition ; pas d'atrophie musculaire.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un gros thymus. Pas d'autre évidence de diathèse lymphatique.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 45. - Hödlmoser (1902)

Histoire Clinique : Jeune fille, âgée de 18 ans. Début par faiblesse des mains, et ptosis de la paupière supérieure gauche. Mort par défaillance respiratoire. Durée : 17 mois.

Principaux symptômes : faiblesse des extrémités supérieures ; fatigue rapide de la voix, parole indistincte et nasonnée ; impossibilité de siffler ou de gonfler les joues ; ptosis bilatéral, plus fort à gauche ; diplopie ; gêne de la déglutition ; lassitude ; céphalée ; pas d'atrophie musculaire ; accès de dyspnée. Plusieurs rémissions des symptômes. Puis, tête tombant ; face sans expression ; salivation ; somnolence ; cyanose ; Cheyne-Stokes.

Examen électrique : réaction myasthénique typique au courant faradique.

Examen Macroscopique : L'autopsie montra la présence d'un état thymico-lymphatique : gros thymus, hypertrophie des follicules de la base de la langue et de l'intestin.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 46. - Burr (1905)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 30 ans. Début par céphalée, suivi de ptosis de la paupière droite. Mort par suffocation. Durée : 3 mois $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : faiblesse des muscles des mâchoires, des épaules et des bras ; troubles de la vision ; douleurs de la nuque ; vertiges ; parole lente et faible, fatigue en parlant ; gêne de la déglutition des solides ; régurgitations de liquides par le nez ; variations notables du degré de la faiblesse musculaire de jour en jour ; difficulté de tenir la tête droite ; ptosis, surtout marqué à droite ; face sans expression ; pas d'atrophie musculaire ; dyspnée ; psychisme intact.

Examen Macroscopique : La glande thymique était saillante, à l'ouverture du thorax. Elle pesait 22 gr. et était le siège d'un **abcès chronique encapsulé** (un vrai abcès, à différencier du liquide crémeux qu'on trouve dans les glandes thymiques en état de dégénérescence).

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 47. - Buzzard (1905) (cas 2)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 28 ans. Début par des douleurs dans les épaules, dans les bras et les jambes, avec sensation de fourmillement dans les bouts des doigts. Mort par crise de défaillance respiratoire. Durée : 9 mois.

Principaux symptômes : douleurs intermittentes ; faiblesse progressivement croissante dans les bras, les mains, les jambes ; gêne subite de la parole ; diplopie ; dysphagie ; ptosis bilatéral ; fatigue rapide des muscles de la mâchoire ; crises de défaillance respiratoire.

A la percussion : matité de la partie supérieure du sternum, s'étendant à 1 cm. de chaque côté du bord sternal.

Examen électrique : Réaction myasthénique au courant faradique : épuisement des extenseurs du poignet gauche en 3 minutes, des muscles faciaux du côté gauche en 90 secondes.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, pratiquée 4 heures $\frac{1}{2}$ après la mort, on trouva un gros thymus, couché sur la partie supérieure du médiastin et légèrement adhérent par sa face antérieure au manubrium sternal. Il mesurait 9 cm. verticalement x 7 cm. de largeur maximum, et pesait 41 gr. Sa consistance était ferme partout. La substance glandulaire était partout entourée d'une petite quantité de graisse, qui pouvait être facilement enlevée.

Après endurcissement dans du formol à 5 %, le thymus fut examiné à nouveau. Une section fut pratiquée au milieu de sa plus grande largeur. Il n'y avait **aucune évidence de nécrose ni de malignité** ; l'aspect suggéra une simple hypertrophie de la glande.

Examen Histologique : A un faible grossissement, la glande montra un aspect normal. Il n'y avait pas de nécrose. Les **substances corticale et médullaire étaient nettement différenciées**, et les cellules avaient une structure normale. On ne remarqua pas de cellules éosinophiles, telles qu'on les rencontre abondamment autour des vaisseaux et le long des cloisons des gros thymus des enfants et de jeunes animaux.

Beaucoup de corpuscules de Hassal étaient dégénérés. Un ou deux contenaient des masses calcaires qui remplissaient presque tout le corpuscule ; la dégénérescence hyaline, aussi, était très marquée. Quelques corpuscules montrèrent un centre clair, entouré par des cellules seulement à la périphérie. De nombreuses hémorragies parsemaient le tissu glandulaire, et les petits vaisseaux sanguins étaient très congestionnés.

* * *

Observation 48. - Buzzard (1905) (cas 4)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 40 ans. Début par faiblesse

dans les doigts auriculaire et annulaire. Mort au cours d'une crise de défaillance respiratoire. Durée : 12 ans.

Principaux symptômes : diplopie ; voix nasonnée, parole lente et indistincte ; ptosis de la paupière supérieure droite ; faiblesse des jambes et des bras ; dyspnée ; face sans expression ; fatigue des muscles masticateurs en mangeant ; rémissions pendant plusieurs ans ; paroxysmes aigus de dyspnée.

Examen électrique : réaction myasthénique au courant faradique plus marquée dans certains muscles que dans d'autres.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 22 heures après la mort, montra une glande thymique extraordinairement bien développée, pesant 5 gr. après l'ablation du tissu adipeux avoisinant.

Examen Histologique : La glande thymique était volumineuse, mais les éléments se montrèrent en bon état. On pouvait différencier les régions corticale et médullaire, mais pas si nettement que dans l'organe normal. Il n'y avait pas de cellules éosinophiles. Le stroma fibreux était augmenté, et du tissu adipeux avait remplacé le tissu glandulaire en plusieurs endroits. Beaucoup des corpuscules concentriques étaient très gros et calcifiés, tandis que d'autres montrèrent de la dégénérescence.

Dans le tissu lâche aréolaire entourant le pancréas, on trouva des masses de tissu lymphoïde ayant un aspect semblable à celui des îlots des restes du thymus, mais ne contenant pas de corpuscules de Hassal. Quelques-uns des vaisseaux dans ce tissu étaient entourés par des groupes de lymphocytes, tandis que d'autres avaient leurs lumières bourrées de ces mêmes cellules.

* * *

Observation 49. - Buzzard (1905) (cas 5)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 40 ans. Début par faiblesse des muscles du cou. Mort au cours d'une crise de défaillance respiratoire. Durée : 3 mois.

Principaux symptômes : difficulté de tenir la tête droite ; ptosis partiel bilatéral ; faiblesse des muscles des bras ; gêne de la mastication, de la déglutition, et de l'articulation ; crises de dyspnée.

Examen électrique : réaction myasthénique des muscles trapèzes, pectoraux, biceps, fléchisseurs du poignet droit, et des muscles de la face.

Examen Macroscopique : On trouva, derrière le manubrium, une grosse masse, pesant 59,4 gr. Sa partie supérieure était dure et adhérente, sa partie inférieure plus molle et kystique.

A la section, la partie supérieure se montra molle et crémeuse au centre. L'examen plus minutieux de la partie inférieure révéla qu'elle était un kyste multiloculaire, à paroi mince, contenant un liquide légèrement louche.

Examen Histologique : On examina 1) des frottis préparés avec la substance semi-fluide contenue au centre de la partie solide supérieure ; 2) des frottis préparés avec le liquide contenu dans la partie kystique de la glande ; 3) des sections de la partie supérieure ; et 4) des sections des kystes multiloculaires.

La partie la plus solide de l'organe était formée de masses de cellules banales de la glande thymique, étroitement tassées, et séparées par des bandes denses de tissu conjonctif. Il n'y avait pas de traces de corpuscules de Hassal.

Dans les frottis préparés de cette zone, la cellule prédominante était de type lymphatique, mais il y avait aussi un nombre considérable de grosses cellules éosinophiles.

La partie kystique ressemblait à la partie solide, sauf que les masses denses de cellules étaient remplacées par un liquide contenant des cellules semblables, cependant en quantité bien moindre. A cause de la pression de ce fluide, les parois kystiques paraissaient avoir une membrane limitante distincte, mais celle-ci n'avait pas une structure cellulaire vraie. Au milieu des filaments fibreux qui composaient les parois kystiques, se trouvèrent entremêlées un grand nombre de cellules lymphatiques, parfois en gros bouquets. On observa, aussi, un nombre assez important de cellules éosinophiles. On pouvait remarquer un ou deux restes douteux de corpuscules de Hassal.

Remarque : Il s'agit peut-être dans ce cas, d'une vraie néoplasie à prédominance thymocytaire.

* * *

Observation 50. - Booth (1908)

Histoire Clinique : Garçon, Ralph A., âgé de 11 ans. Début par fatigue, apathie, faiblesse musculaire générale, suivant une opération pour des végétations adénoïdes. Mort au cours d'un accès d'insuffisance respiratoire. Durée : 20 mois.

Principaux symptômes : périodes d'extrême lassitude ; ptosis bilatéral surtout marqué le soir ; faiblesse des muscles faciaux, et des muscles des membres supérieurs ; démarche lente ; troubles de la parole ; gêne de la mastication et de la déglutition ; face sans expression ; crises de dyspnée ; pas d'atrophie musculaire ; psychisme intact.

Examen électrique : réaction myasthénique au courant faradique des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, trapèzes, deltoïdes, et extenseurs communs des doigts.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, pratiquée une heure après la mort, on trouva une glande thymique extraordinairement bien conservée, étant donné l'âge du malade, et considérablement hypertrophiée, s'étendant depuis la limite supérieure du sternum comme une masse longue et plate en forme de nacelle. Elle mesurait 11 cm. de longueur x 5,5 cm. de largeur x 1 cm. d'épaisseur.

Examen Histologique : La glande thymique, volumineuse, se montra normale, sauf pour, de place en place, des **zones de nécrose focales**. Les corpuscules de Hassal étaient très nets. Le tissu lymphoïde était normal quant à sa quantité et sa distribution. On remarqua une quantité modérée de tissu conjonctif entre les lobules mais pas plus qu'on n'en trouve normalement chez un enfant de cet âge.

* * *

Observation 51. - Bouden (1909)

Histoire Clinique : Jeune fille, Deb... Marie, âgée de 17 ans. Début par ptosis de la paupière droite, avec diplopie et strabisme. Mort avec phénomènes d'oppression respiratoire et cyanose. Durée : 2 ans.

Principaux symptômes : ptosis du côté droit ; strabisme, diplopie, plusieurs rémissions du ptosis ; crises d'affaissement des membres inférieurs ; pendant ces crises, la partie antérieure du cou devenait plus volumineuse ; crises d'étouffement, avec cyanose du visage ; face sans expression ; saillie du corps thyroïde ; tête tombant en arrière ; gêne de la déglutition ; voix nasonnée.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 36 heures après la mort, montra, à l'ouverture de la cavité thoracique, la présence d'une tumeur, au-devant de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Son pôle inférieur siégeait au niveau de la partie moyenne de l'aorte descendante. Elle était formée, à ce niveau, d'une seule masse. De là, elle se divisait très rapidement en deux parties aplaties, qui remontaient entre les gros vaisseaux.

On enleva facilement la tumeur qui, unie aux organes voisins par du tissu cellulaire lâche, ne paraissait exercer aucune pression. Son aspect apparut alors plus nettement : elle avait la forme d'un fer à cheval, constitué de deux parties verticales, hautes respectivement de 9,5 et de 7,5 cm., larges chacune de 4 cm. à leur partie inférieure et à leur partie moyenne, et s'effilant à leur partie supérieure. Leur épaisseur maxima ne dépassait pas 1,5 cm. A leur partie inférieure, ces deux portions verticales étaient unies par une bande transversale, large de 3 cm., et épaisse de quelques millimètres seulement. La tumeur pesait 36 gr.

A la section, elle se montra entourée d'une couche de tissu conjonctif épais. Sa couleur était uniformément rose. Elle ne montrait de kystes en aucun point.

Examen Histologique : Le thymus, qui constituait la tumeur trouvée au-devant de l'aorte, offrait, sauf une forte vascularisation et une légère sclérose, tous les caractères du thymus normal. Les substances corticale et médullaire ne montrèrent aucune modification. Cependant, les corpuscules de Hassal, assez nombreuses dans la substance médullaire de certains lobules, faisaient complètement défaut dans d'autres. Les vaisseaux n'offraient aucune altération.

* * *

Observation 52. - Sitsen (1909) (Résumé dans «Revue Neurologique»).

Histoire Clinique : Femme, âgée de 23 ans. Mort par paralysie du diaphragme. Durée : 3 ans.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on constata une hypertrophie de l'appareil lymphatique : (thymus - 27 gr., corps thyroïde - 27 gr., gonflement des follicules de l'intestin ; amas lymphocytaires dans la glande thyroïde, mais pas dans les muscles.)

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 53. - Symes (1911)

Histoire Clinique : Jeune femme, âgée de 21 ans. Début par douleur cervicale et céphalée, suivis, quelques jours après, par une faiblesse des jambes. Mort avec phénomènes de dyspnée et de cyanose. Durée : 11 jours.

Principaux symptômes : Faiblesse extrême des membres inférieurs, ayant débuté du côté gauche ; gêne de la déglutition ; symptômes hystérisques ; perte de la force musculaire des bras avec, temporairement, anesthésie tactile et douloureuse ; perte de la force musculaire des jambes et du tronc ; pas d'atrophie musculaire ; ptosis bilatéral, surtout marqué à gauche ; gêne de la mastication ; salivation ; pas de troubles de la parole ; sensation de constriction derrière le manubrium sternal, surtout pendant la déglutition ; dyspnée.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva les deux lobes de la glande thymique hypertrophiés, mesurant chacun 11,5 cm. de longueur x 4 cm. de largeur.

Examen Histologique : L'examen microscopique montra une quantité considérable de pigment sanguin altéré, ou des débris, dans le thymus et dans le foie. Le thymus paraissait normal, sauf qu'on ne pouvait y trouver aucun corpuscule de Hassal.

* * *

Observation 54. - Tilney et Smith (1911)
(cas de Browning)

Histoire Clinique : Femme, Mme Isabella B., âgée de 39 ans. Début par faiblesse des jambes et des bras. Durée : 5 ans ½.

Principaux symptômes : fatigue après des efforts musculaires ; perte des forces ; ptosis d'intensité variable ; céphalée occipitale ; plusieurs rémissions de courte durée ; puis, troubles de la mastication et de la déglutition ; voix faible, indistincte ; faiblesse des membres supérieurs ; vision indistincte ; accès de toux ; psychisme intact.

Examen Macroscopique : L'autopsie montra un thymus considérablement hypertrophié, bien qu'il n'existât pas de tumeur discrète.

Examen Histologique : Le thymus montra une **infiltration lymphoïde diffuse**. Dans les zones d'infiltration, on n'observa aucun corpuscule de Hassal ; dans les zones moins denses, cependant, on trouva des corpuscules.

* * *

Observation 55. - Kennedy (1916)

Kennedy mentionne 7 cas mortels de myasthénie sur 9 cas, dont 6 ont été autopsiés. 5 montrèrent une persistance du thymus. Pratiquement dans tous ces cas, le thymus était aussi gros que la main, et aussi mince que du papier de soie, comprenant une mince nappe de tissu glandulaire qui s'étendait sur toute l'extrémité supérieure du péricarde. Les hommes étaient tous d'âge mûr, les femmes presque toutes jeunes, âgées de moins de 25 ans.

* * *

Observation 56. - Symonds (1923)

Symonds décrit un cas de sa clientèle, dans lequel les symptômes de myasthénie s'accompagnaient d'un état de septie marquée de la bouche. A l'autopsie, on trouva un gros thymus et une infiltration cellulaire des muscles.

* * *

Observation 57. - Mc Alpine (1929) (Cité par Scheinker)

Mc Alpine observa dans un cas de myasthénie avec hypertrophie thymique une forte infiltration de lymphocytes et de cellules plasmiques dans les vaisseaux de la moelle épinière.

* * *

b) Cas Décelés à la Radio ou à l'Intervention

Observation 58. - Oppenheim (1911)

Oppenheim mentionne un cas personnel de myasthénie, dans lequel l'examen radiologique révéla la présence d'une anomalie thymique.

* * *

Observation 59. - Sauerbruch (cité par Schumacher et Roth).

* * *

Observation 60. - Schumacher et Roth (1913)

Histoire Clinique : Jeune fille, B. Z., âgée de 20 ans (au moment de la thymectomie). Maladie de Basedow typique, associée à une

myasthénie également typique. Thymectomie. Amélioration de la myasthénie.

Principaux symptômes : faiblesse des doigts et des mains ; fatigue rapide en mangeant et en parlant ; voix nasonnée ; tête tombant en avant ; impossibilité de lever les bras au-dessus des épaules ; fatigue rapide après tous les mouvements, mais restitution après un court repos.

A la percussion : matité dans la région du manubrium sternal, dépassant les bords sternaux à 2 travers de doigts à gauche, et à 1 travers de doigt à droite, et se confondant en bas avec la matité cardiaque ; la plus grande largeur de la matité atteignait 8 cm.

Examen radiologique : ombre thymique typique.

Examen électrique : réaction myasthénique typique.

Thymectomie : Le poids du thymus extirpé était de 49 gr. La glande thymique était constituée de trois parties : une petite partie, assez indépendante, en forme de cœur, longue de 4,2 cm., et large de 2,7 cm. ; lobe gauche en forme de saucisson, longue de 8 cm. ; lobe droit aussi long que le gauche, et un peu plus large (4 cm.).

Biopsie du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Examen Histologique : L'examen microscopique ne montra pas de différences dans la structure des trois lobes. On remarqua une petite quantité de graisse, située pour la plupart vers la périphérie. Le tissu interstitiel était peu important. Au contraire, la vascularisation était très marquée.

La répartition des substances corticale et médullaire correspondait à celle d'un thymus fœtal. Il n'existait pas d'hyperplasie médullaire. Les corpuscules de Hassal, nombreux, contenaient, pour la plupart, des cellules bien concentriques ; quelques uns étaient riches en kératohyaline et en structures cornées. On remarqua de nombreuses cellules éosinophiles dans la zone limitrophe entre la médullaire et la corticale.

Les petits morceaux du muscle sterno-cléido-mastoïdien étaient normaux, et ne montrèrent aucune infiltration lymphocytaire.

Suites de la Thymectomie : Après 2 semaines sans changement, on remarqua une légère amélioration de la myasthénie : meilleure mastication, moins de fatigue en parlant, mais persistance de la réaction myasthénique.

4 mois après : amélioration progressive.

9 mois après : encore d'amélioration.

14 mois après : la malade dormait bien, avait un bon appétit ; sa parole était normale ; mais, encore persistance de la réaction myasthénique.

Une strumectomie, pratiquée 18 mois après la thymectomie, fut suivie d'une disparition presque complète des symptômes myasthéniques.

Observation 61. - Königer (1914)

Jeune fille, B. B., âgée de 20 ans. Début par ptosis, puis fatigabilité des bras et des jambes. Léger lymphocytose. Aucun signe certain d'hypertrophie thymique. Les irradiations roentgénétherapiques de la région thymique, pratiquées 15 mois après le début, furent suivies d'une amélioration notable des symptômes myasthéniques.

* * *

Observation 62. - von Haberer (1918) (cas 39)

Histoire Clinique : Femme, H. v. W., âgée de 37 ans: Thymectomie partielle. Amélioration des symptômes myasthéniques.

Principaux symptômes : myasthénie depuis des années ; nervosité très marquée ; sueurs, sensation de froideur dans les mains, insomnie ; symptômes cardiaques subjectifs, sans lésion organique ; goître, légère exophtalmie ; toujours mal réglée.

Examen radiologique : la radiographie montra dans la région jugulaire, un petit nodule qui comprimait la trachée, située derrière lui.

Thymectomie : Ablation du goître du côté droit. Dans la loge thymique, on remarqua, à droite, un lobe ayant l'aspect d'un corps gras ; à gauche, au contraire, se trouva un lobe richement parenchymateux, en forme de langue, et qui pénétrait profondément dans le thorax. On extirpa ce lobe parenchymateux.

Examen Histologique : L'examen du thymus montra, à côté d'un tissu adipeux interstitiel, une grande quantité de tissu glandulaire avec une substance corticale étroite, et une large substance médullaire. Dans celle-ci, on remarqua de très gros corpuscules de Hassal, en bulbe d'oignon, avec des débris au centre, et un épithélium bien formé à la périphérie. Il n'y avait aucune cellule éosinophile.

Diagnostic : hyperplasie médullaire du thymus.

Suites Opératoires : 4 mois après l'opération, le malade avait gagné du poids, son pouls était normal, l'exophtalmie avait disparu, les règles sont devenues normales ; elle pouvait travailler très intensivement.

Remarques : Les symptômes myasthéniques sont trop incomplètement décrits. Il ne s'agit peut-être pas d'une véritable myasthénie d'Erb-Goldflam.

* * *

Observation 63. - Pierchalla (1921)

Histoire Clinique : Femme, E. R., âgée de 48 ans. Début par lassitude, et faiblesse générale. Irradiations du thymus par les rayons-X, environ 1 an après le début. Amélioration des symptômes myasthéniques.

Principaux symptômes : faiblesse du bras et de la jambe du côté

droit, surtout marquée le soir ; fatigue rapide des mains en écrivant, en tricotant, etc. ; ptosis bilatéral ; voix indistincte, rapidement fatiguée ; pas de troubles de la mastication et de la déglutition.

Examen électrique : réaction myasthénique nette du muscle cubital antérieur et des petits muscles de la main.

Roentgenthérapie Thymique : 3 séances (le 12-3, le 6-4, et le 26-5-1920) de 300 unités Fürsten à chaque séance, à droite, à gauche, et au-devant du thymus (« feu croisé »).

Suites de la Roentgenthérapie : L'apparition d'un érythème obligea à cesser les irradiations.

2 semaines après la dernière séance : amélioration du ptosis, de la faiblesse du bras et de la jambe, et de la lassitude générale.

7 mois après : plus de ptosis ; amélioration de la fatigue et de la parole ; disparition de la réaction myasthénique.

* * *

Observation 64. - Mella (1923) (cas 2)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 23 ans. Début par troubles de la déglutition, et de la parole. Traitée 14 mois après, par des irradiations du thymus. Guérison.

Principaux symptômes : gêne de la déglutition ; fatigue des muscles masticateurs ; fatigue rapide de la voix, parole lente et indistincte ; régurgitation des aliments par le nez ; lassitude ; ptosis bilatéral, plus marqué à gauche ; face sans expression ; diplopie.

Examen électrique : réaction myasthénique typique.

Examen radiologique : La radiographie montra une augmentation de l'ombre supra-cardiaque, et un bombement au niveau de l'artère pulmonaire et de l'oreillette gauche. Un tel aspect pouvait être donné par le thymus.

Roentgenthérapie Thymique : La malade fut exposée à 4 séances d'irradiations de la région thymique, à intervalles de 3 semaines. Puis, après un repos de 2 mois, une nouvelle série de 3 séances à intervalles de 3 semaines fut pratiquée.

L'appareil employé était du type sans interruption, avec 20 cm. d'étincelle équivalente entre pointes, un filtre de 4 mm. d'aluminium, et une épaisseur de semelle, à une distance peau-anticathode de 20 cm. en tout, sauf pour les deux dernières irradiations, qui furent données à une distance de 25 cm. La dose à chaque séance était environ la moitié de la dose d'érythème. Seulement une aire thymique fut irradiée.

Suites de la Roentgenthérapie : Il n'y avait aucune réaction, ni locale, ni générale.

2 mois après, le ptosis avait disparu ; de même la gêne de la déglutition. La face avait plus d'expression.

1 an après : malade en bon état ; réactions électriques normales.

34 mois après : malade en bonne santé ; réactions électriques normales.

* * *

Observation 65. - Keschner et Strauss (1927)

Keschner et Strauss mentionnent 2 malades, H. B. et H. G., chez qui l'examen radiologique révéla une ombre thymique. Les irradiations de la région thymique par des rayons-X faisaient disparaître en même temps l'ombre anormale et tous les symptômes de la myasthénie. La disparition de l'ombre médiastinale indiquerait, donc, une hyperplasie thymique plutôt qu'un vrai néoplasme. Les auteurs discutent s'il s'agit d'une guérison ou d'une rémission.

* * *

III. — MYASTHENIE AVEC « PERSISTANCE » THYMIQUE.

Observation 66. - Link (1903)

Histoire Clinique : Homme, St. Ch., âgé de 43 ans. Début par troubles oculaires, avec ptosis de la paupière gauche, diplopie.

Mort avec phénomènes d'insuffisance respiratoire. Durée : 4 mois $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral, plus marqué à gauche ; diplopie croisée ; faiblesse musculaire ; sensation de lourdeur dans les mollets, et à la racine des cuisses ; douleurs aux épaules, aux poignets, et aux mains pendant des mouvements ; dysphagie ; face sans expression, comme si masquée ; impossibilité de sortir la langue de la bouche ; fatigabilité rapide des muscles ; pas d'atrophie, pas de spasmes, pas de troubles de la sensibilité ; respiration stertoreuse ; gêne de la déglutition ; dyspnée ; cyanose.

Percussion : légère matité sternale.

Examen électrique : réaction myasthénique nette, dans certains muscles.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un thymus persistant.

Examen Histologique : L'examen microscopique du thymus montra des cellules lymphoïdes ordinaires, et des corpuscules de Hassal, mais aucun signe de dégénérescence maligne. La coloration des fibres élastiques montra que les vaisseaux à l'intérieur du thymus étaient tout à fait intacts.

L'examen des muscles révéla entre les fibres musculaires, et dans le périmysium interne, une infiltration de cellules mononuclées rondes.

* * *

Observation 67. - Dupré et Pagniez (1905)

Histoire Clinique : Femme, L..., âgée de 32 ans. Début par faiblesse générale profonde, à la suite d'un chagrin. Mort par collapsus cardiaque. Durée : 26 mois.

Principaux symptômes : faiblesse des extrémités, avec tendance au dérochement des jambes ; marche pénible ; fatigue rapide des muscles masticateurs ; lenteur de tous les mouvements volontaires ; lassitude ; insomnie ; hypotonie musculaire ; pas d'atrophie ; dyspnée.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un thymus persistant, pesant 9 grammes.

Examen Histologique : Le thymus ne montra aucun caractère pathologique. Les corpuscules de Hassal, en petit nombre, étaient bien conformés ; les éléments cellulaires ne montrèrent pas de phénomènes de karyokinèse actif. Il n'existait pas de sclérose.

* * *

Observation 68 - Grüner (1905) (cas 1)

Histoire Clinique : Femme, A. B., âgée de 28 ans. Début brusque. Mort avec phénomènes de cyanose et d'orthopnée. Durée : 5 mois.

Examen électrique : réaction myasthénique typique.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, la forme de la glande thyroïdienne, infiltrée de peu de tissu graisseux, était nettement reconnaissable dans le médiastin antérieur. Elle avait une consistance molle, et une couleur gris-rougeâtre.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 69. - Steinert (1907)

Histoire Clinique : Femme âgée. Aucun autre détail.

Examen Macroscopique : thymus persistant. Aucun autre détail.

Examen Histologique : aucun détail sur le thymus.

* * *

Observation 70. - Nazari (1910)

Histoire Clinique : Homme, A... O..., âgé de 57 ans. Début après un refroidissement, par débilité générale. Mort au cours d'accès de suffocation. Durée : 1 an.

Symptômes : fatigue en mastiquant ; gêne de la déglutition ; diplopie ; fente palpébrale plus large à gauche ; troubles de la parole ; ne pouvait pas porter les mains à la tête pour se peigner ; signe de Romberg ; accès de dyspnée.

Examen électrique : pas de réaction de Jolly dans les muscles de l'avant-bras ou de l'éminence thénar.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 30 heures après la mort, montra une accumulation énorme de tissu graisseux dans le médiastin antérieur, et dans l'épaisseur du médiastin. Dans la région du thymus, on remarqua quelques petits nodules ronds ayant l'aspect de ganglions lymphatiques, mesurant 4 à 5 mm. de longueur x 2 à 3 mm. de largeur.

Examen Histologique : L'examen de nombreuses sections de la graisse rétro-sternale, comprenant les nodules d'aspect lymphoïde déjà décrits, montra que ces nodules étaient constitués de tissu thymique. Ces nodules siégeaient continuellement au voisinage des vaisseaux artériels ; ils n'avaient pas de membrane conjonctive enveloppante, mais des contours indistincts, et à leur périphérie, les lymphocytes du tissu thymique s'infiltraient entre les cellules du tissu conjonctif avoisinant.

Les divers nodules thymiques apparaissaient agglomérés entre eux par de minces cordons souvent assez longs, constitués de cellules fusiformes et de cellules épithélioïdes ; à un examen plus minutieux, on pouvait voir ici et là des fissures allongées n'ayant pas l'aspect caractéristiques de vaisseaux sanguins ou lymphatiques et remplies de lymphocytes. Cette disposition et le mode de connexion des nodules entre eux, rappelaient la disposition en rosace des lobules du thymus foetal autour du cordon central ou médullaire.

Les nodules présentaient la structure du thymus, mais l'on ne remarqua pas de différenciation en follicules avec zones corticale et médullaire. Sur un fond plus clair, constitué d'une trame conjonctive mince remplie de lymphocytes peu tassés les uns contre les autres, on remarqua aussi des cordons plus foncés, de largeurs variables ; dans ces cordons, on remarqua des cellules épithélioïdes et des corpuscules de Hassal, mêlés à des lymphocytes denses. Ces corpuscules étaient de dimensions variables, entre 40 x 50 et 90 x 130 et de nombre également variable, entre 10 et 20 pour chaque nodule thymique.

* * *

Observation 71. - Moorhead (1911)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 25 ans. Début par une faiblesse dans les jambes. Mort au cours d'un accès de dyspnée, avec défaillance cardiaque. Durée : 2 ans $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : faiblesse des bras, des jambes, du cou, et des muscles des mâchoires ; ptosis bilatéral marqué ; ophtalmoplégie externe, diplopie ; fatigue rapide des muscles des lèvres et des mâchoires ; fatigue rapide de la parole ; difficulté de tenir la tête droite ; langue tremblante, atrophiée ; plusieurs rémissions ; puis, dyspnée, aphonie, défaillance cardiaque.

Examen électrique : réaction myasthénique typique au courant faradique des muscles faciaux du côté droit, et des fléchisseurs des doigts.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un thymus persistant, possédant deux lobes bien distincts, et s'étendant en bas sur le péricarde.

Examen Histologique : Le thymus était normal. On ne rencontra pas de cellules éosinophiles.

* * *

Observation 72. - Babinski et Barré (1914)

A l'autopsie, on constata un thymus persistant, qui ne fut, cependant, pas examiné microscopiquement.

* * *

Observation 73. - Hart (1915) (cas 1)

Histoire Clinique : Femme, âgée de 30 ans. Début par troubles de la musculature oculaire. Mort par suffocation et phénomènes cardiaques. Durée : 3 ans.

Examen Macroscopique : L'autopsie montra un thymus persistant, gris-rougeâtre, bien développé. Il ne montra aucun signe pathologique, ni évidence d'involution.

Examen Histologique : L'examen microscopique révéla une structure semblable à celle d'un thymus infantile. Il n'existait pas d'hyperplasie médullaire.

* * *

Observation 74. - Froboese-Thiele et Leschcziner (1918)

Femme, âgée de 27 ans.

* * *

Observation 75. - von Haberer (1918) (cas 16)

Histoire Clinique : Homme, Albert S., âgé de 27 ans. Thymectomie partielle. Guérison des symptômes de myasthénie.

Symptômes : myasthénie très marquée, généralisée ; le malade n'arrivait avoir 42 à 44 ans. Tous les essais thérapeutiques, y compris l'organothérapie, sont restés sans effet.

Examen Hématologique : globules rouges normaux ; leucocytes, 5.800 ; polynucléaires, 55 % ; petits lymphocytes, 20 % ; gros mononucléaires, 12,7 % ; éosinophiles, 3 % ; mastzellen, 0,3 %.

Thymectomie Partielle.

Diagnostic anatomique : thymus en involution, cependant en involution pathologique, telle qu'on l'observe dans les affections des

adolescents.

Suites Opératoires : Le malade, examiné à nouveau environ 3 ans plus tard, était bien portant et pouvait travailler.

* * *

Observation 76. - von Haberer (1918) (cas 7)

Histoire Clinique : Femme, M. J., âgée de 44 ans. Thymectomie partielle. Amélioration des symptômes myasthéniques.

Principaux symptômes : goître bilatéral, légère exophtalmie ; surtout, symptômes cardiaques ; myasthénie.

Opération : strumectomie droite ; thymectomie partielle. Diagnostic opératoire ; goître probablement basedowien ; thymus persistant.

Suites Opératoires : L'opération fut suivie d'une amélioration très rapide des symptômes cardiaques.

Environ 4 ans après : plus de symptômes nerveux ; pouls bien frappé ; reprise de 6 kilogs ; bien-être subjectif ; fatigabilité persistant seulement pendant des efforts corporels forts.

* * *

Observation 77. - Marie, Bouttier et Bertrand (1921)

Histoire Clinique : Femme. Mort au cours de phénomènes dyspnéiques. Durée : 6 mois.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 40 heures après la mort, ne montra rien d'anormal dans le triangle interpleural supérieur, à part quelques petites masses gris-rougeâtre, perdues dans un tissu cellulo-graisseux assez dense, immédiatement au-dessus du sommet du péricarde, et en avant des gros vaisseaux de la base.

Examen Histologique : La masse cellulo-adipeuse rétro-sternale, renfermant de petits nodules rougeâtres, se trouva être une nappe diffuse de résidus thymiques. On remarqua, au milieu de travées conjonctives épaisses, de volumineuses masses lymphoïdes qui renfermaient de nombreux corpuscules de Hassal, dont aucun n'avait subi la transformation calcaire. Certaines de ces cellules thymiques montrèrent un réseau clair de chromatine, avec des nucléoles multiples.

* * *

Observation 78. - Fujii, Shizuo (1922)

* * *

Observation 79. - Greenfield (1923)

Dans 3 cas autopsiés, Greenfield trouva un thymus persistant. Bien que dans chaque cas le thymus n'était pas très gros, il consistait en un tissu glandulaire, et fonctionnait évidemment.

L'examen histologique montra une prolifération des cellules épi-

... ..

...

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

...

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

laire, et montra de nombreux petits corpuscules de Hassal.

* * *

IV. — MYASTHENIE AVEC TUMEUR MEDIASTINALE.

Observation 82. - Goldflam (1902)

Histoire Clinique : Homme, J. O., âgé de 25 ans. Début par gêne des mouvements de la tête, troubles de la parole et de la déglutition. Mort subite. Durée : 8 ans $\frac{1}{2}$.

Principaux symptômes : faiblesse des bras et des jambes ; paralysie du voile du palais ; fatigue rapide de la mastication et de la déglutition ; lagophtalmie bilatérale ; tête tombant en avant ; plusieurs rémissions des symptômes, dont une durant plus de 5 ans ; dyspnée : circulation collatérale thoracique et abdominale, bombement du thorax à la hauteur des 3^{me} et 4^{me} côtes.

Percussion : Matité commençant en haut sur le sternum au niveau de la 2^e côte et s'étendant obliquement à droite, atteignant la ligne sternale droite à la 3^e côte, la ligne mamelonnaire droite au niveau de la 4^e côte, et ensuite, suivant la ligne axillaire antérieure droite ; à gauche, la matité suivait une ligne encore plus oblique, étant éloignée du sternum de 2 travers de doigt au niveau du mamelon, et de 4 travers de doigt au niveau du processus xiphoïde. La matité dans la ligne axillaire droite était insignifiante en comparaison avec celle du côté gauche.

A la ponction : on avait l'impression d'être tombé sur une masse dure.

Examen électrique : pas de réaction myasthénique au début de la maladie, puis, réaction myasthénique de certains muscles.

Diagnostic clinique : tumeur médiastinale antérieure ou pulmonaire.

Examen Macroscopique : Tout le lobe supérieur du poumon droit, et une grande partie du lobe moyen, étaient envahis par une tumeur, qui, dans le lobe supérieur, montra des signes de nécrose ; dans le lobe inférieur droit se trouvèrent plusieurs tumeurs élastiques, d'une couleur gris-rougeâtre. On trouva, aussi, des tumeurs semblables sur les plèvres viscérale et pariétale.

On remarqua de gros follicules lymphatiques solitaires très nombreux dans l'intestin grêle, et surtout dans le gros intestin.

Diagnostic anatomique : lymphosarcome pulmonaire.

Examen Histologique : Les tumeurs n'ont pas été examinées microscopiquement.

L'examen microscopique d'un fragment de muscle deltoïde, excisé 21 mois avant la mort, montra une infiltration lymphoïde entre les fibres musculaires.

L'examen des muscles à l'autopsie montra de nombreux foyers de

cellules rondes entre les fibres musculaires.

Remarques : G. pensait que les infiltrations musculaires pouvaient être considérées comme des métastases de la tumeur pulmonaire. Malheureusement, la confirmation histologique de la nature de la tumeur médiastinale manquait.

* * *

Observation 83. - Spear (1909) (Abstr. dans Journ. of the A. M. A.)

Histoire Clinique : Début par faiblesse intermittente des muscles oculaires, et des muscles de la mastication. Mort par asthénie cardiaque. Durée : 4 ans.

Symptômes : faiblesse de tous les muscles volontaires, et des muscles cardiaque et respiratoires.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on remarqua une tumeur médiastinale.

* * *

Observation 84. - Lereboullet et Baudouin (1910)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 52 ans. Début par insomnie et céphalée persistante, suivis par faiblesse des membres. Mort dans un coma. Durée : 4 mois.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral, absence de convergence ; fatigue rapide de la marche ; abolition des réflexes tendineux ; pas d'atrophie musculaire ; sensation de constriction à la gorge ; faiblesse musculaire généralisée.

Examen électrique : diminution notable des excitabilités galvanique et faradique de tous les muscles ; pas de RD.

Diagnostic clinique : syndrome d'Erb-Goldflam.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 36 heures après la mort, montra, dans le médiastin, une énorme masse dure semblant au premier abord d'origine ganglionnaire ; elle remontait haut dans la base du cou, et affleurait en bas le toit des oreillettes. Elle refoulait à gauche la trachée et les bronches, à droite le tronc artériel brachio-céphalique et la veine cave supérieure, mais ne faisait cercle autour d'aucun de ces organes, et ne plongeait pas dans le pédicule pulmonaire droit.

Dans les poumons congestifs, en plein lobe inférieur droit, se trouva un noyau unique ressemblant à la masse médiastine.

Examen Histologique : La structure uniforme de la néoplasie intramédiastine permet de conclure à l'existence d'un lymphosarcome. La tumeur était constituée par du tissu fibreux formant des logettes multiples, hourrées d'éléments mononucléés ; les uns étaient tout petits, semblables à des lymphocytes ; d'autres étaient plus volumineux. On constata, en outre, quelques cellules fusiformes, et, par

endroits, quelques rares et énormes cellules avec plusieurs noyaux centraux. Il n'y avait pas de matières caséeuse mais énormément de pigment, qui occupait surtout les interstices du tissu fibreux. On ne rencontra pas de microbes, en particulier, pas de BK.

Diagnostic : lymphosarcome médiastinal, probablement secondaire à la tumeur pulmonaire.

Remarques : Les auteurs rejettent l'origine thymique de la tumeur médiastinale parce que « la masse médiastinale ne renfermait rien qui ressemblait à un corpuscule de Hassal ». Selon nos connaissances actuelles, nous pouvons penser qu'il s'agissait d'une tumeur thymique à prédominance thymocytaire, irrégulièrement lobulée.

* * *

Observation 85. - Krahmer (1923) (Abstr. dans Zentralbl. f. d. ges. Neur. u. Psych.)

Dans un cas de myasthénie, on trouva, à l'autopsie, une tumeur médiastinale et un thymus persistant.

* * *

Observation 86. - Beretväs (1925)

Histoire Clinique : Homme, âgé de 50 ans. Début, après une période de surmenage, par une fatigue générale et par une gêne de la déglutition. Tumeur médiastinale découverte radiologiquement. Irradiations par les rayons-X. Guérison des symptômes myasthéniques.

Principaux symptômes : parésie du voile du palais : voix nasonnée ; rémission pendant 8 ans ; puis, troubles de la parole : gêne de la déglutition, reflux de liquides par le nez ; ptosis bilatéral, ayant débuté à droite ; impossibilité de siffler, de gonfler les joues, ou d'expectorer ; fatigue musculaire générale.

Examen électrique : réaction myasthénique au courant faradique de certains muscles.

Examen radiologique : A) Radioscopie du thorax.

a) **Position antéro-postérieure :** On remarqua une ombre dense, arrondie, à limites assez nettes, qui paraissait recouvrir le ventricule gauche, et s'étendait latéralement presque à la ligne hémiclavculaire. L'ombre montrait des signes évidents de mouvements pulsatiles, mais c'étaient des mouvements transmis. Elle n'avait aucun rapport avec le bulbe aortique, qui était normal. La portion gauche du diaphragme était élevée, étant au même niveau que la portion droite. Les mouvements respiratoires étaient normaux, les sinus diaphragmatiques libres.

b) **Position oblique :** La radioscopie dans les diamètres obliques permit de localiser l'ombre dans le médiastin postérieur. Elle était mal limitée en haut, mais dans tout le reste de son étendue, elle se

trouva située dans le tiers moyen du médiastin postérieur.

B) Radiographie.

La radiographie en position antéro-postérieure confirma l'image radioscopique, montrant une ombre très intense et homogène, et, partant de cette ombre, l'arbre bronchique qui se dirigeait vers la base pulmonaire.

C) Examen avec Pâte Opaque

a) **Radioscopie** : Chaque bouchée de la pâte avalée passait difficilement l'orifice pharyngéal, nécessitant un effort évident de tout l'appareil de la déglutition. A ce point, une partie du bol alimentaire s'arrêtait, et ne descendait progressivement qu'après des efforts de déglutition.

Pour le reste, on constata à la radioscopie dans le deuxième diamètre oblique, un passage normal à travers l'œsophage, si on fait abstraction des mouvements très vifs et continus de l'œsophage, qui semblait continuellement descendre et monter avec des ondulations de la nourriture, et qui résultait des efforts évidents qu'étaient le malade au moment de la déglutition. Le passage du bol ne rencontrait pas de difficulté évidente, même au niveau de l'ombre.

Le passage était normal dans l'estomac, qui présentait une énorme poche d'air.

b) **Radiographie** : A la radiographie, faite dans le deuxième diamètre oblique au moment de la déglutition, on remarqua le rapport de l'œsophage avec l'ombre : l'ombre, arrondie, grosse comme une petite pomme, recouvrait presque tout l'œsophage, mais sans le comprimer.

L'estomac, rempli de la pâte opaque, ne montra rien d'anormal.

Conclusion Radiologique : Tumeur du médiastin postérieur, mal délimitée en haut, avec extension surtout à gauche. Sa forme donnait l'impression d'une glande hypertrophiée. On ne peut pas exclure l'origine thymique de la tumeur.

Thérapeutique : Un traitement d'épreuve anti-syphilitique fut mal toléré et sans effet ; il fut interrompu après 4 injections I. V. de novarsénobenzol.

On essaya, alors, les irradiations de l'hémithorax gauche, comme suit : 200 kv. au transformateur, 2 ma. Filtrage : 1 mm. $\frac{1}{2}$ aluminium. Distance peau anticathode : 30 cm. Aire des champs antérieur et postérieur : 10 x 10 cm. Dose : chaque champ recevait la moitié de la dose d'érythème, avec une dose en profondeur de 22 %. Durée de l'irradiation : 45 minutes par champ.

Suites roentgenthérapiques : Les premières irradiations furent suivies d'une dyspnée assez marquée, durant 4 ou 5 jours. Cependant, l'état du malade s'améliora ensuite, l'amélioration allant jusqu'à une réintégration presque totale.

Observation 87. - Reuter (1931) (cas 2)

Histoire Clinique : Femme, Bertha Sch..., âgée de 46 ans. Début, après une fausse couche, par une faiblesse des mains et une gêne de la mastication. Symptômes classiques de myasthénie avec tumeur médiastinale. Guérison (?) spontanée de la myasthénie.

Principaux symptômes : ptosis bilatéral ; difficulté de la parole ; gêne de la déglutition ; plusieurs rémissions dans l'espace de 22 ans.

Percussion : On constata à gauche, sur le cœur, une matité considérable.

Examen radiologique : On constata une grosse ombre, irrégulièrement délimitée, qui obscurcissait presque la moitié du poumon gauche. Cette tumeur, évidemment médiastinale, naissait vraisemblablement dans le thymus.

Suites : Un nouvel examen radiologique fait 4 mois après, montra que la tumeur n'avait pas subi de changement notable. Cependant, tous les symptômes myasthéniques avaient disparus.

* * *

Observation 88. - Stern (1937)

Histoire Clinique : Femme, Catherine F..., âgée de 44 ans. Début par ptosis de la paupière droite. Tumeur médiastinale décelée à la radio. Roentgenthérapie. Amélioration des symptômes, et régression, en partie, de la tumeur, pendant 8 ans.

Symptômes : myasthénie d'Erb-Goldflam ; ptosis, diplopie ; douleurs dans la région du manubrium sternal ; toux difficile à calmer.

Percussion : matité franche dans le deuxième espace intercostal gauche, s'étendant jusqu'à 2 travers de doigt environ du bord sternal ; la matité se confondait en bas avec la matité cardiaque.

Examen Hématologique : Mg sanguin - 2,03 mg. % (au lieu du chiffre normal de 1,08 à 2,02 mg. %).

Examen radiologique : a) Radioscopie et Radiographie (18-7-35).

Thorax symétrique ; contenu d'air des poumons : normal ; diaphragme mobile, pas d'adhérences ; cœur normal quant à sa forme et à sa taille ; l'aorte montra une largeur et une épaisseur normales. L'ombre médiastinale montra un élargissement modéré à gauche en forme de triangle équilatéral, à base dirigée en dedans, tandis que les deux autres côtés faisaient saillie dans le champ pulmonaire. Cette ombre médiastinale, élargie, avait une densité viscérale et des limites nettes, son contour s'étendait aux bords de l'ombre, qui paraissaient flous.

L'examen dans les positions latérale et oblique montra que la tumeur était située dans le médiastin antérieur. La région de la trachée et de l'œsophage était légèrement comprimée à droite au niveau de

la tumeur ; il n'existait pas de signes de sténose bronchique. Etant donné sa position, l'ombre devrait correspondre à une tumeur née aux dépens du thymus.

Une comparaison avec un cliché fait il y a 7 ans, montra que l'ombre viscérale déjà visible alors, n'avait subi qu'une légère augmentation.

b) Examen du 9-9-35 (après Roentgentherapie).

L'ombre triangulaire du côté gauche, précédemment décrite, était modérée mais visiblement plus petite ; cependant, elle était surtout nettement limitée. Il existait, donc, une amélioration.

Traitement : Du 18 au 23 juillet 1935, la malade recevait 6 irradiations par des rayons-X, 3 de la région antérieure du thorax entier, et 3 de la région postérieure, comme suit :

distance peau-anticathode : 40 cm. ; 180 kv ; filtrage : 0,5 mm. Zn + 1 mm. Al ; dose par irradiation : 100 R. ; dose totale : 600 R :

Au début d'août apparaissait des périodes de suffocation. Depuis le milieu d'août, la malade recevait journellement 1 ampoule de prostigmine, en plus d'un régime riche en albumine. Dès ce moment, survenait d'abord une amélioration durant plusieurs heures, puis une fatigabilité moins rapide.

Au début de septembre 1935, 2^e série d'irradiations roentgentherapiques : 170 kv. ; distance peau-anticathode : 35 cm. ; champs antérieur et dorsal : 15 x 15 cm. ; filtrage : 0,5 mm. Zn + 1 mm. Al ; dose totale : 600 R, 300 R sur le champ antérieur et 300 R sur le champ dorsal.

Suites : diminution de l'ombre médiastinale ; régression des symptômes du côté des yeux, de la langue, du pharynx, et des muscles de la nuque.

* * *

Observation 89. - Long et Wiki (1901)

Homme, P. Jean, âgé de 46 ans. Durée de la maladie : 3 mois.

Examen Macroscopique : « Aucune lésion macroscopique des différents organes », outre un léger épaissement du feuillet viscéral du péricarde.

Examen Histologique : Pas d'examen du thymus.

* * *

Observation 90. - Verger (1903)

* * *

V. — MYASTHENIE SANS ANOMALIE PERCEPTIBLE,
OU AVEC ATROPHIE DU THYMUS.

Observation 91. - Raymond et Alquier (1905)

Jeune homme, Buch..., âgé de 21 ans. Début brusque par dysarthrie temporaire. Mort par syncope. Durée : 1 an.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, ne montra pas de vestiges appréciables du thymus.

Examen Histologique : pas pratiqué.

* * *

Observation 92. - Buzzard (105) (cas 1)

Histoire Clinique : Homme, A. J., âgé de 41 ans. Début par ptosis bilatéral. Mort au cours d'une crise de défaillance respiratoire. Durée : environ 4 ans.

Principaux symptômes : lourdeur et fatigue de la jambe droite, fatigue rapide en marchant ; gêne de la déglutition ; reflux de la nourriture par le nez ; salivation ; fatigue rapide de la voix, parole indistincte ; ptosis bilatéral marqué ; essoufflement ; amaigrissement ; psychisme intact ; face sans expression ; accès de dyspnée ; cyanose ; pas d'atrophie musculaire ; pas d'évidence d'hyperplasie glandulaire dans le médiastin, ou ailleurs.

Examen électrique : réaction myasthénique au courant faradique.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 10 heures après la mort, montra seulement des traces légères de la glande thymique dans le tissu adipeux du médiastin antérieur.

Examen Histologique : Le tissu fibreux dans lequel se trouvait de rares îlots de tissu thymique était un tissu très dense, sans aucune trace de structure nucléaire par endroits. La substance corticale de la glande ne pouvait pas être différenciée de la médullaire. On remarqua un grand nombre de gros corpuscules concentriques, en partie calcifiés.

* * *

Observation 93. - Buzzard (1905) (cas 3)

Histoire Clinique : Femme, N. S., âgée de 37 ans. Début par céphalée, douleurs vagues, ptosis de la paupière droite. Mort par dyspnée et accès de suffocation. Durée : 1 an.

Principaux symptômes : gêne de la parole ; dysphagie ; ptosis bilatéral ; tête tombant en avant ; faiblesse musculaire ; voix nasonnée.

Percussion du manubrium sternal : résonance normale.

Examen électrique : réaction myasthénique du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, montra la région thymique occupée par du tissu adipeux.

Examen Histologique : L'examen microscopique du tissu adipeux de la région thymique révéla seulement quelques îlots de tissu glandulaire disséminés dans un tissu adipeux et conjonctif dense. Dans quelques endroits, le tissu adipeux était entouré par une structure glandulaire. On ne pouvait différencier la substance corticale de la substance médullaire. Les corpuscules concentriques étaient, pour la plupart, en bon état, mais quelques uns avaient subi une dégénérescence à la fois glandulaire et calcaire. On remarqua une prolifération endothéliale, mais aucune cellule éosinophile.

* * *

Observation 94. - Boldt (1906)

Homme, A. G., âgé de 30 ans. Mort par crise de suffocation. Durée : plus de 5 mois.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée environ 10 heures après la mort, ne montra pas de thymus évident.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 95. - Tilney (1907)

Femme, Harriet W..., âgée de 24 ans. Début, pendant une grossesse, par vertiges, paralysie des bras, troubles de la déglutition et de la parole. Mort par paralysie des muscles respiratoires. Durée : 9 mois.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on ne remarqua rien d'anormal au niveau du sternum. Les restes thymiques furent enlevés pour l'examen histologique.

Examen Histologique : L'examen microscopique montra les restes thymiques composés presque entièrement de tissu adipeux et fibreux. Tous les aspects morphologiques caractéristiques du thymus manquaient. Nulle part, on ne remarqua de cellules lymphoïdes ou endothémiques représentatives du cortex thymique. La différenciation de la zone médullaire manquait également, sauf qu'en certains endroits on trouva quelques formations disposées bizarrement, qu'on pensait être des corpuscules de Hassal en état de dégénérescence.

On remarqua, aussi, de nombreuses fibres nerveuses dont quelques-unes avaient une taille considérable, des vaisseaux sanguins grands et petits, et une substance homogène se colorant par l'hématoxylin.

Le lobe postérieur de l'hypophyse était presque entièrement occupé par un adénome né aux dépens du lobe antérieur de cet organe.

Observation 96. - Frugoni (1907)

* * *

Observation 97. - Csiky (1909)

Femme, E. Sziderits, âgée de 21 ans. Durée de la maladie : 5 ans. L'autopsie, pratiquée 18 heures après la mort, ne montra pas de thymus persistant. Pas d'examen histologique.

* * *

Observation 98. - Tilney et Smith (1911) (cas 3)

Homme, âgé de 36 ans. Début par sensation de fourmillements dans les membres inférieurs, avec faiblesse après des efforts. Mort par paralysie des muscles respiratoires. Durée : 6 ans.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, le thymus se trouva réduit aux traces les plus minimes.

Examen Histologique : Il fallut une étude minutieuse pour reconnaître du tissu thymique.

* * *

Observation 99. - Kennedy (1916)

De 6 cas de myasthénie autopsiés, 5 seulement montrèrent un thymus persistant.

* * *

Observation 100. - Boidin et Trotain (1916)

Homme, âgé de 23 ans. Début brusque par frisson, céphalée, vomissements, suivie de faiblesse générale. Mort par asphyxie.

Examen Macroscopique : « Nous ne constatons pas de lésions nerveuses, pas de lésions des glandes à sécrétion interne et nous les avons toutes examinées soigneusement ». Aucune mention de thymus.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 101. - Mathias (1920)

Femme, Th. M., âgée de 31 ans.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on ne trouva aucun reste thymique. Dans la région thymique, on rencontra un tissu graisseux lâche, contenant quelques ganglions anthracotiques, d'un diamètre de 3 à 5 mm.

Examen Histologique : Aucune mention relative au thymus.

* * *

Observation 102. - Stiefel et Heusser (1922)

Femme, âgée de 36 ans. Début par ptosis. Mort par pneumonie grip-pale. Durée : plus de 15 ans.

Examen Macroscopique : L'autopsie, pratiquée 19 heures après la mort, montra, au milieu d'un tissu graisseux jaune-clair dans le médiastin antérieur, de petits restes du thymus, en forme de lobules, d'une couleur rouge-grisâtre clair.

Examen Histologique : Le thymus, de même que les autres organes internes, ne montra aucune anomalie, « de sorte que la description n'est pas nécessaire ».

* * *

Observation 103. - Feiling (1923)

Feiling, dans 3 cas autopsiés, ne trouva ni hyperplasie, ni persistance du thymus.

* * *

Observation 104. - Branch (1936)

* * *

Observation 105. - Norris (1936) (cas 3)

Homme, âgé de 69 ans. Durée : 6 mois.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on ne remarqua rien que du tissu graisseux dans la région thymique.

Examen Histologique : Le tissu de la région thymique ne fut pas examiné au microscope.

* * *

Observation 106. - Norris (1936) (cas 4)

Femme, âgée de 41 ans. Durée : 2 ans.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on ne constata, à la palpation, aucune masse anormale dans la région thymique.

Examen Histologique : Aucun tissu de la région thymique ne fut prélevé pour l'examen histologique.

* * *

Observation 107. - Alajouanine, Hornet, Thurel et André (1936)

Homme, R..., âgé de 56 ans. Début par ptosis de la paupière supérieure gauche. Mort par troubles asphyxiques. Durée : 27 ans.

Examen Macroscopique : Dans la graisse précardiaque, on trouva un nodule gros comme une noisette.

Examen Histologique : La préparation microscopique montra qu'il s'agissait d'un reste de thymus ayant subi un processus involutif. Les travées conjonctives interlobulaires étaient larges, et il restait peu de tissu thymique représenté par de petites cellules à type thymocytaire et de nombreux corpuscules de Hassal en partie scléreux.

* * *

Observation 108. - Barton et Branch (1937)

Femme, âgée de 27 ans. Début par amaigrissement, nervosité, troubles de la voix, fatigue croissante. Mort par collapsus respiratoire. Durée : 8 mois.

Examen Macroscopique : A l'autopsie, on trouva un thymus extrêmement atrophié, pesant 5 gr. A la section, il montra une surface dure, jaune, fibro-graisseuse.

Examen Histologique : Seulement les plus minimes restes, disséminés, du tissu originel furent observés avec quelques rares follicules lymphoïdes et corpuscules de Hassal.

* * *

Nous rappelons, enfin, quelques observations de myasthénie, sans anomalie thymique constatée à l'examen radiologique :

Grüner (1905), dans un cas, n'a pu constater d'hypertrophie thymique à l'examen radioscopique.

Levi, cité par Raymond, n'a pu mettre en évidence à la radioscopie aucune ombre thymique anormale dans 6 cas de myasthénie.

Coriat (1921), dans 18 cas, n'a pu déceler une hypertrophie thymique dans aucun cas.

Hart (1927), dans 2 cas, n'a constaté, à la radiographie, aucune évidence d'un thymus persistant.

* * *

En résumé, nous avons relevé 118 observations signalant l'état du thymus dans la myasthénie. Ces observations se répartissent ainsi :

- <i>tumeurs thymiques</i>	44
cas avec examen complet du thymus	
macroscopique et histologique	36
cas avec examen complet	6
cas douteux (Marinesco, Roussy et Rossi)	2
- <i>hyperplasies thymiques</i>	27
cas avec examen complet	7
cas avec examen incomplet	11
(y compris les cas de Kennedy et de Symonds)	
cas décelés à la radio ou à l'intervention	9
- <i>tumeurs médiastinales, d'origine thymique probable</i>	7
cas autopsiés	4
cas décelés à la radio	3
- « <i>persistances</i> » <i>thymiques</i>	18
cas avec examen complet	7
cas avec examen incomplet	9
cas décelés à l'intervention	2
- <i>absence d'anomalies, ou atrophies, thymiques</i>	22
cas avec description histologique	2
cas sans description histologique	20

Nous faisons la récapitulation de toutes ces observations, en indiquant le sexe du malade (H. ou F.), l'âge, la durée de la maladie, et la présence ou absence constatée de corpuscules de Hassal (cH.).

I. — TUMEURS THYMIQUES : 44 Dont 24 Hommes, 18 Femmes, 2 ?

A. — Prédominance Thymocytaire (Thymocytones) : 10 cas dont 8 hommes, 2 femmes.

a) Sans Lobulation Nette : 3 cas.

Alajouanine, Hornet, Thurel et André ...H (40) - 10 mois - pas de cH.
Alajouanine, Hornet et Morax ...H (48) - 8 ans - pas de cH.
Symmers (cas XIV) ...H (52) - 9 mois - ?

b) Avec Lobulation : 7 cas.

Laquer et Weigert ...H (30) - 4 ans - cH.
Klose ...H (23) - ? - cH.

Mott et Barrada ...H (30) - c 8 mois - peu de cH.
Mella ...H (48) - 9 mois - peu de cH.
Scheinker ...F (36) - 7 ans $\frac{1}{4}$ - cH.
Adler ...F (40) - 5 ans $\frac{1}{2}$ - pas de cH.
Obiditsch ...H (50) - 1 an - cH.

B. — Prédominance Epithéliale - 12 cas, dont 9 hommes, 3 femmes.

a) Sans Lobulation Nette : 1 cas.

Norris (cas 1) ...F (37) - 6 mois - pas de cH.

b) Avec Lobulation : 10 cas.

Mandlebaum et Celler ...H (52) - 7 mois - peu de cH.
Claude, Géry¹ et Porak ...H (51) - plus de 8 mois - cH.
Hart (cas 2) ...H (?) - ? - peu de cH.
Matras et Priesel ...H (56) - 2 ans - pas de cH.
Auerbach ...F (53 $\frac{1}{2}$) - 8 mois $\frac{1}{2}$ - pas de cH.
Brem et Wechsler ...H (54) - 1 mois - ?
Brem et Wechsler ...F (27) - 3 mois $\frac{1}{2}$ - pas de cH.
Wu ...H (64) - 3 mois $\frac{1}{2}$ - cH.
Norris (cas 2) ...H (33) - 2 ans $\frac{1}{2}$ - cH.
Norris ...H (55) - 4 ans - cH.

c) Lobulation pas Décite : 1 cas.

Symmers (cas XXIII) ...H (50) - 9 semaines - cH.

C. — Prédominance Variable : 10 cas, dont 6 femmes, 4 hommes.

a) Sans Lobulation Nette : 4 cas.

Hun, Blumer et Streeter ...H (32) - 22 mois - peu de tendances à cH.
Jones ...H (558) - 3 ans $\frac{1}{2}$ - pas de c.
Herzog ...H (45) - 16 mois - cH.
Gold ...F (31) - 3 ans - cH.

b) Avec Lobulation : 6 cas.

Alter et Osnate ...F (31) - c 6 mois - pas de cH.
Halpern et Popper ...F (43) - 4 mois - cH.
Löwenthal ...F (63) - 4 ans - cH.
Zajewloschin ...F (30) - 1 an - peu de cH.
Meister et Ercklentz ...H (34) - ? - pas de cH.
Oppenheim ...F (40) - 9 semaines - ?

D. — Tumeurs diverses : 12 cas, dont 7 femmes, 3 hommes. 2 ?.

Weigert ...H (?) - ? - ?
Meggendorfer ...H (47) - ? - pas de cH.
Meyer ...H (47) - plusieurs années - ?
Wiener ...F (67) - ? - ?

Marinesco ...F (31) - ? - pas de cH.
Roussy et Rossi ...F (10) - 9 mois - pas de cH.
Erlich ...F (38) - 2 ans - ?
Erlich ...F (41) - 9 ans - ?
Pulay ...F (17) - 1 an - ?
Nathan ...F (31) - ? - pas de cH.
Butt ... ?
Butt ... ?

II. — HYPERTROPHIES THYMIQUES : 27 CAS,
Dont 11 Femmes, 4 Hommes, 12 ?.

a) Cas avec Examens Complets : 7.

Buzzard (cas 2) ...F (28) - 9 mois - cH (corpuscules de Hassal).
Buzzard (cas 4) ...H (40) - 12 ans - cH.
Buzzard (cas 5) ...H (40) - 3 mois - restes douteux de cH.
Booth ...H (11) - 20 mois - cH.
Boudon ...F (17) - 2 ans - cH.
Symes ...F (21) - 11 jours - pas de cH.
Tilney et Smith ...F (39) - 5 ans $\frac{1}{2}$ - cH dans zones peu denses.

b) Cas avec Examens Incomplets : 11.

Burr et McCarthy ...F (19) - 16 mois - ?
Hödlmoser ...F (18) - 17 mois - ?
Burr ...H (30) - 3 mois $\frac{1}{2}$ - ?
Sitsen ...F (23) - 3 ans - ?
Symonds ... ?
Kennedy ... ? (5 cas)
McAlpine ... ?

c) Cas Reconnus à la Radio ou à l'Intervention : 9.

Schumacher et Roth ...F (20) - cH.
von Haberer ...F (37) - ? - cH.
Mella ...F (23).
Pierchalla ...F (48)
Keschner et Strauss ...? (2 cas)
Oppenheim...
Königer...
Sauerbruch...

III. — TUMEURS MEDIASTINALES : 7 CAS,
Dont 3 Hommes, 2 Femmes, 2 ?

Goldflam ...H (25) - 8 ans $\frac{1}{2}$?
Spear ...? - 4 ans - ?
Lereboullet et Baudouin ...H (52) - 4 mois - pas de cH.
Krahmer ... ?

Beretväs ...H (50)
Reuter ...F (46)
Stern ...F (44)

**IV. — « PERSISTANCES » THYMIQUES : 18 CAS,
Dont 9 Femmes, 4 Hommes, 5 ?**

Link ...H (43) - 4 mois $\frac{1}{2}$ - cH.
Dupré et Pagniez ...F (32) - 26 mois - cH.
Nazari ...H (57) cH.
Moorhead ...F (25) - 2 ans $\frac{1}{2}$ - ?
Hart ...F (30) - 3 ans - ?
Marie, Bouttier et Bertrand ...F (?) - 6 mois - cH.
Tietz., ...H (55) - 13 ans - ?
Grüner ...F (28) - 5 mois - ?
Steinert ...F (?) - ?
Froboese-Thiele et Leszcziner ...F (27)
Fujii, Shizuo...
Reuter ...F (30) - 5 ans - cH.
Babinski et Barré...
Greenfield ... (3 cas)
von Haberer ...H (27) -
von Haberer ...F (44) -

V. — THYMUS SANS ANOMALIE OU AVEC ATROPHIE : 22 CAS.

Raymond et Alquier ...H (21) - 1 an -
Boldt ...H (30) - plus de 5 mois -
Tilney ...F (24) - 9 mois - cH ?
Frugoni ...
Csiky...
Vergier...
Long et Wiki...
Tilney et Smith ...H (36) - 6 ans -
Mathias ...F (31) -
Boidin et Trotain ...H (23) -
Stiefel et Heusser ...F (36) - plus de 15 ans -
Feiling... (3 cas)
Alajouanine, Hornet, Thurel et André ...H (56) - 27 ans -
Barton et Branch ...F (27) - 8 mois - rares cH.
Norris ...H (69) - 6 mois -
Norris ...F (31) - 2 ans -
Branch...
Buzzard (cas 1) ...H (41) - c 4 ans - cH.
Buzzard (cas 3) ...F (37) - 1 an - cH.
Kennedy...

Si, dans toutes ces observations, nous ne tenons compte que des cas avec autopsie, et que, d'autre part, nous éliminons les cas de tumeurs non nettement thymiques, ou douteux, et qu'enfin, nous considérons les cas de « persistances » comme des cas sans anomalie, nous relevons, alors, 60 cas de tumeurs et d'hypertrophies contre 38 cas sans anomalie, soit 61 % d'anomalies thymiques. Si, maintenant, nous considérons les « persistances » et les tumeurs médiastinales comme des anomalies, nous trouvons 82 cas d'anomalies contre 22 cas sans anomalies, soit 79 % d'anomalies thymiques. Enfin, tenant compte des anomalies thymiques reconnues à l'examen radiologique et à l'intervention chirurgicale, nous arrivons à des chiffres de 22 cas sans anomalie (à vrai dire, cependant, ce groupe comprend des atrophies, donc des anomalies thymiques) contre 96 cas avec anomalies, soit 81 % d'anomalies.

Nous pouvons, donc, conclure, en chiffres ronds, d'après ces considérations, que les anomalies thymiques se rencontrent dans la myasthénie dans une proportion des cas variant entre 60 et 80 %. Parmi les anomalies thymiques associées à la myasthénie, on rencontre dans près de la moitié des cas (46 à 56 % des cas, selon l'interprétation des « persistances » comme des anomalies ou non) des tumeurs, tandis que des hypertrophies ont été signalés dans 1/3 des cas environ (28 à 35 %).

Il y a une réserve à faire à ces chiffres : c'est que nous ne considérons que des cas de myasthénie où l'état pathologique ou non de la glande thymique a été expressément noté, ce qui nous semble, cependant, tout à fait justifié.

VI. — ETUDE CLASSIQUE DE LA MYASTHENIE AVEC ANOMALIE THYMIQUE

Un fait mérite d'être mis en relief à la tête de ce chapitre : c'est que le tableau clinique de la myasthénie avec anomalie thymique ne diffère pas, essentiellement, de la myasthénie sans lésion thymique constatée, à part les signes radiologiques. Cliniquement, en effet, l'étude radiologique, par son importance et sa précision croissantes mérite une étude à part. Nous commençons donc l'étude clinique par une considération des aspects radiologiques des anomalies thymiques dans la myasthénie. Pour le reste, nous ferons l'étude d'ensemble des autres aspects cliniques fonctionnels et physiologiques, rappelant brièvement à leur propos les signes cliniques des tumeurs et des hyperplasies en dehors de la myasthénie.

ASPETS RADIOLOGIQUES DES ANOMALIES THYMIQUES DANS LA MYASTHENIE

L'examen radiologique vient chaque jour acquérir une importance de plus en plus grande dans l'étude clinique des anomalies thymiques. Mais cet examen, soit radioscopique, soit radiographique, soit même stéréo-radioscopique, ne donne qu'une image des dimensions du thymus ; il ne permet pas, en général, de différencier les processus hyperplasique et néoplasique, dont nous confondons ici, forcément, l'étude. L'examen radiologique n'a qu'une importance diagnostique ; par l'étude suivie des clichés ou des images radioscopiques, il permet de suivre les variations du volume du thymus, et fournit ainsi un critère thérapeutique d'une grande valeur. Enfin, fait remarquable, ce simple examen provoque souvent une amélioration sensible de l'état du ma-

lade (Ledoux-Lebard).

Un examen radiologique capable de donner des renseignements cliniques de la plus haute valeur ne demande ni longtemps, ni un appareillage spécial. Mais il ne doit pas se limiter à l'examen radio-scopique ou graphique dans les positions classiques : de face, de profil, et oblique. En cas d'ombre suspecte, il doit porter également sur l'étude du transit opaque dans l'œsophage (Beretväs), et ceci pour faciliter le diagnostic différentiel, souvent ardu, entre les diverses masses médiastinales, que pour apprécier les tendances envahissantes et comprimantes de la masse pathologique.

Le thymus normal est invisible aux rayons X, son image se confondant avec celle du sternum et de la colonne vertébrale en position antéro-postérieure, et avec celle des organes vasculaires voisins dans les autres positions. Ce n'est que lorsqu'il est le siège d'une hyperplasie ou d'une tumeur, qu'il devient perceptible, débordant le sternum des deux côtés, et se projetant sur les images claires des poumons. Il est indispensable, alors, de réduire à un minimum l'image médiastinale normale, afin de mieux mettre en relief celle de l'ombre pathologique. A cet effet, on a préconisé diverses positions pour l'examen radiologique ; la position frontale donne de très bons résultats. Il est indispensable, cependant, de prendre certaines précautions :

1) *station verticale et rigoureusement frontale* (Debré, Magnon). Cette position évite l'étalement de l'organe en position couchée.

2) *fin de l'inspiration*. La clarté pulmonaire plus nette diminue, alors, l'ombre médiastinale.

3) *exposition rapide* : 1/10 à 1/5 sec.

L'aspect radiologique du thymus anormal a été surtout étudié chez les enfants ; chez eux, enfin, il faut éviter de prendre des clichés au moment des cris, ce qui élargit l'ombre médiastinale.

Ces précautions prises, on voit typiquement : une ombre médiane homogène, débordant largement le manubrium sternal, à bords latéraux convexes ou rectilignes, bien dessinés ;

cette ombre, élargie à sa partie supérieure, remonte en haut jusqu'à la hauteur de la fourchette sternale, qu'elle dépasse rarement, et en bas fait corps avec l'ombre cardiovasculaire. Cette image a été comparée à un fez coiffant le cœur. Parfois, l'ombre présente deux renflements : un supérieur, thymique, l'autre inférieur, cardiaque, réunis par une partie rétrécie. Latéralement, l'ombre thymique est assez souvent plus développée du côté droit, dépassant l'ombre médiane « comme une taupinière dépasse la surface du sol ».

En position oblique ou de profil, on voit l'ombre combler le médiastin antérieur dans sa partie supérieure. Parfois, elle donne l'impression d'être pulsatile, mais ces pulsations sont des battements transmis de l'aorte. Beretväs attribuait au thymus une tumeur médiastinale qui, à l'examen radiologique, donnait une ombre mal limitée en haut, et qui, dans le reste de son étendue, recouvrait presque tout l'œsophage et se projetait dans le médiastin postérieur.

Mais il est loin d'être la règle que toute tumeur thymique soit nettement visible aux rayons-X. Ceci est surtout vrai des tumeurs naissant aux dépens d'un thymus en état avancé d'involution. Pulay, Brem et Wechsler et Wiener n'ont rien trouvé d'anormal à l'examen radiologique bien qu'il existât une tumeur bien caractérisée anatomiquement. Mella, en présence d'une ombre anormale, a pensé à une affection de l'œsophage.

Le diagnostic différentiel des tumeurs du thymus est à faire avec une multitude d'affections médiastinales, dont, pratiquement, quatre ont une importance clinique particulière : *les adénopathies trachéo-bronchiques, l'anévrysme de l'aorte, les abcès ossifluents, et les goîtres plongeants.*

1) *Adénopathies Trachéo-bronchiques.* - Elles se traduisent, classiquement, par des ombres, hilaires le plus souvent, d'intensité variable, à contours festonnés, occupant le médiastin postérieur ; à la radioscopie, elles ne montrent pas de modifications avec la respiration. Leur rôle chez l'adulte est bien moindre que chez l'enfant.

2) *Anévrysme Aortique.* - L'anévrysme donne une ombre caractéristique : circulaire, à contour net, débordant l'ombre

médiane dans le deuxième espace intercostal, le plus souvent animée de pulsations, et inséparable de l'ombre aortique.

3) *Abcès Ossifluents*. - Le pincement du disque intervertébral, la décalcification du corps vertébral, ou la vertèbre en ivoire, l'image floue intéressant le médiastin postérieur, font, en même temps que le tableau clinique, éliminer facilement cette affection.

4) *Tumeurs Thyroïdiennes et Goîtres Plongeants*. - L'image frontale surtout, montrant un élargissement de l'ombre médiane, prête à confusion. C'est par l'examen en oblique qu'on peut déceler une masse nettement cervicale plongeant dans le thorax.

D'autres diagnostics, pratiquement moins importants, sont à faire avec :

5) *Tumeurs Diverses du Médiastin*. - Ce groupe hétérogène, comprenant des masses soit kystiques (kystes vrais, kystes dermoïdes, kystes hydatiques), soit solides (fibromes, lipomes, etc.), comporte des raretés qui se révèlent souvent comme des trouvailles accidentelles de l'examen.

6) *Pleurésies Médiastines*. - Ces affections donnent une ombre qui s'élargit de haut en bas, au contraire de l'ombre thymique, et qui est limitée latéralement par un bord rectiligne.

7) *Gommes Intratrachéales*.

8) *Adénopathie de la Maladie de Hodgkin*.

ASPECTS CLINIQUES EN DEHORS DE LA RADIOLOGIE

L'étude clinique ne nous permet, à l'heure actuelle, de différencier la myasthénie associée à une néoplasie thymique de la myasthénie associée à une simple hyperplasie, à part les rares cas de tumeurs anatomiquement malignes ayant provoqué des signes de compression médiastinale. Un fait intéressant, cependant, se dégage de l'étude statistique : pour les *tumeurs*, plus grande fréquence chez l'homme, et, dans les deux sexes, prédilection entre 30 et 60 ans ; pour les *hyperplasies*, une légère prédominance chez la femme, et une plus grande fréquence entre 15 et 40 ans. Une

fois la période d'état installée, aucun signe ne permet de distinguer l'hyperplasie de la néoplasie. Nous allons, donc, après un bref rappel du tableau clinique des tumeurs thymiques en général, faire l'étude de la myasthénie associée aux tumeurs thymiques ; et ce que nous dirons à propos des néoplasies, s'appliqueront également aux hyperplasies et aux autres anomalies du thymus dans la myasthénie.

A) TUMEURS THYMIQUES EN GENERAL.

Cliniquement, on peut distinguer deux grands groupes de néoplasies thymiques : 1) celles qui n'ont, pour ainsi dire, pas d'histoire clinique propre, constituant des découvertes d'examen radiologique ou d'autopsie. C'est dans ce groupe de *néoplasies bénignes* qu'entrent la plupart des tumeurs rencontrées dans la myasthénie ; en effet, les symptômes myasthéniques généraux dominent à tel point le tableau clinique, que de légers signes médiastinaux passent inaperçus ; et 2) *des tumeurs thymiques malignes* qui donnent des signes médiastinaux nets permettant de soupçonner, sinon de diagnostiquer fermement, cet état pathologique. Disons que ces dernières ne sont pas propres à la myasthénie. Cependant, les symptômes médiastinaux ne se manifestent le plus souvent qu'à un stade déjà avancé de la maladie.

Le début clinique se manifeste tantôt d'une façon progressive, tantôt d'une façon brusque. Dans le premier cas, c'est une sensation de gêne, de constriction rétro-sternale, parfois de douleur fixe, qui inquiète le malade ; une toux sèche, quinteuse, ne réussit nullement à le débarrasser de cette sensation de corps étranger. Parfois, au contraire, le malade entre brusquement dans la période d'état de la maladie, caractérisée par des phénomènes d'irritation et de compression vasculaire, nerveuse et bronchique, déterminée par les rapports anatomiques.

L'irritation des plèvres et du péricarde se traduit par des épanchements qui gênent fortement la respiration et la circulation ; d'où dyspnée marquée et assourdissement des bruits du cœur.

La compression des grosses veines de la base du cœur gonfle les veines jugulaires, congestionne le visage, fait dévelop-

per une circulation collatérale à la partie antérieure du thorax ; parfois, il y a formation d'un œdème « en pélerine ». La compression nerveuse des récurrents, des phréniques, du plexus sympathique, entraîne une voix rauque, une toux continue, des accès paroxystiques qui souvent emportent le malade.

La percussion thoracique permet de déceler une matité franche dans la région du manubrium sternal, uni- ou bilatérale, coiffant la matité cardiaque avec laquelle elle se confond en bas.

L'évolution des tumeurs thymiques malignes est généralement des plus fâcheuses, ne dépassant pas, dans plus de la moitié des cas, un an. Si le malade n'est pas emporté par un accès de suffocation, le processus envahissant s'étend, comprimant et infiltrant tous les organes intra-thoraciques, érodant les vaisseaux pulmonaires, d'où hémoptysies ; enfin, des métastases, localisées d'abord à la cavité thoracique, font leur apparition dans les ganglions et viscères extra-thoraciques. Cependant, des procédés radiothérapiques et chirurgicaux bien précisés tendent actuellement de plus en plus à transformer ce sombre tableau évolutif d'autrefois.

B) MYASTHENIE ASSOCIEE AUX TUMEURS THYMIQUES.

Les tumeurs thymiques rencontrées dans la myasthénie sont, comme nous l'avons déjà remarqué, des tumeurs bénignes n'ayant pas d'histoire clinique propre, sauf dans des cas exceptionnels. Le tableau clinique est complètement dominé par les symptômes myasthéniques généraux. Aucune particularité clinique ne permet, à l'heure actuelle, de faire la distinction entre les diverses variétés des tumeurs thymiques.

Début. - Dans les cas typiques, la maladie débute, soit brusquement, soit progressivement, par un des symptômes classiques de la myasthénie : ptosis, unilatéral ou bilatéral, accompagné ou non de troubles de la musculature oculaire ; gêne de la déglutition ou de la mastication, par suite d'une fatigabilité rapide des muscles masticateurs et pharyngiens ; troubles de la parole, qui s'affaiblit rapidement au cours d'une conversation ; faiblesse musculaire généra-

lisée ou localisée, uni- ou bilatérale ; assez souvent, une céphalée intense ou des vertiges accompagnent ces symptômes de début. Comme causes occasionnelles, on remarque assez souvent un refroidissement, un surmenage musculaire, des chagrins, les fatigues d'une grossesse, une intoxication alimentaire. Ces symptômes s'installent rarement de façon définitive au début : ils sont presque toujours plus marqués en fin de journée, et subissent des variations d'intensité sous l'influence de facteurs multiples d'un jour à l'autre.

Période d'état. — A la période d'état, les symptômes classiques du syndrome d'Erb-Goldflam se présentent, généralement, avec une netteté remarquable :

a) *troubles oculaires.* - La chute de l'une ou des deux paupières supérieures frappe immédiatement l'observateur. Restant parfois unilatéral pendant toute la durée de la maladie, le ptosis, se bilatéralise, le plus souvent, mais prédomine alors, en général, sur l'œil, le premier atteint. Même s'il n'est qu'ébauché, le ptosis reste un signe à peu près constant dans le tableau clinique. S'associant parfois au ptosis, mais d'une façon très inconstante, on remarque une ophtalmoplégie externe, qui amène une diplopie. Le fond d'œil est généralement tout à fait normal ; il n'existe aucun nystagmus.

b) *troubles de la mastication et de la déglutition.* — Le gêne de la déglutition constitue parfois le principal symptôme du début de la maladie. Ce trouble porte tout au début sur les aliments solides. A mesure que l'affection progresse, le malade a la plus grande difficulté à avaler les liquides ; à la faveur d'une parésie, ou plutôt d'une fatigabilité, du voile du palais, les aliments refluent vers le nez. La fatigabilité rapide des muscles masséters oblige le malade à interrompre son repas ; la mâchoire inférieure tombante ne peut qu'avec difficulté être rapprochée volontairement de la supérieure. Tous ces troubles s'améliorent notablement après un intervalle de repos.

c) *troubles de la phonation.* Ces troubles reconnaissent, pour la plupart, le même mécanisme que les précédents, à savoir, la rapide fatigabilité des muscles après des efforts

tant soit peu minimes. Au cours d'une conversation prolongée, la voix s'affaiblit, devient indistincte et nasonnée, mais un court repos corrige nettement ces troubles.

d) *troubles de la musculature segmentaire*. - Ces troubles se caractérisent par une fatigabilité rapide après l'effort et par une faiblesse localisée ou généralisée. La réaction myasthénique de Jolly (1895) permet d'objectiver ce premier symptôme, qui se caractérise par la diminution rapide de la réponse musculaire aux excitations d'un courant faradique tétanisant, appliqué à des intervalles très rapprochés au point moteur du muscle. Le degré de la myasthénie est d'autant plus marqué que le temps nécessaire pour épuiser la réponse est plus petit. Cette réaction, qui garde une grande valeur diagnostique, n'est cependant pas, comme a insisté notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, pathognomonique de la myasthénie. Assez souvent, on constate une réaction myasthénique partielle, certains muscles donnant une réaction plus nette que d'autres.

La faiblesse musculaire va, le plus souvent, de pair avec la réaction myasthénique. Quand elle frappe les muscles de la nuque, le malade présente un aspect pitoyable : sa tête, devenue trop lourde, ne peut être tenue droite que momentanément, et tombe en avant sur la poitrine ; plus rarement, la tête tombe en arrière par atteinte des muscles de la région antérieure du cou. La faiblesse des bras met le malade dans l'impossibilité de lever son bras au-dessus de l'horizontale ; parfois la force lui manque pour porter sa cuillère à la bouche. La faiblesse des membres inférieurs et des muscles du tronc l'oblige à garder le lit. Dans la grande majorité des cas, cette perte de force, qui, en somme, n'est qu'une manifestation de la fatigabilité musculaire, ne s'accompagne d'aucun phénomène atrophique, ni de réaction de dégénérescence. Cependant, plusieurs auteurs ont rapporté des atrophies diverses. Ainsi, Mandlbaum et Celler ont constaté une atrophie des muscles de l'épaule, sans RD.

e) *facies* - A un stade avancé de la maladie, le facies du malade prend un aspect caractéristique, comme s'il était masqué : *facies myasthénique*. La face est, alors, atone, sans expression ; le malade ne peut ni rider le front, ni siffler,

ni gonfler les joues ; en essayant de sourire, les commissures des lèvres ne s'élèvent pas ; les plis naso-géniens sont accentués.

f) *psychisme* - Le psychisme n'est qu'exceptionnellement troublé.

g) *syndromes divers*. - Les réflexes tendineux et cutanés sont généralement normaux ; il n'existe pas de troubles sphinctériens. Cependant, Oppenheim, Norris, et d'autres, auteurs ont rapporté des cas avec incontinence d'urine.

La sensibilité objective reste constamment intacte ; subjectivement, on note, parfois, des paresthésies diverses, une sensation vague de constriction rétro-sternale. Ce dernier symptôme mérite tout spécialement de retenir l'attention. Il en est de même de la circulation collatérale pré-thoracique, et de la turgescence des veines du cou, rapportées dans quelques observations.

Les recherches hématologiques faites par Meyer et par Meggendorfer dans leurs cas, où il existait des phénomènes de compression, ont donné un chiffre concordant de 60 % de lymphocytes sur un chiffre de leucocytes normal ou relativement peu augmenté. Nous relevons encore les observations de von Haberer et de Tietz, qui trouvèrent, respectivement, 20 % et 37 % de petits lymphocytes. Ces chiffres sont à rapprocher de ceux de Marinesco, Façon et Vasilescu, qui ont noté chez tous leurs malades une lymphocytose sanguine abondante, atteignant 45 % dans un cas. Cependant, l'examen sanguin montre souvent une formule normale un peu modifiée.

Evolution. - Sous l'influence de facteurs multiples : repos, régime alimentaire, thérapeutiques diverses, - les syndromes myasthéniques subissent des variations d'intensité ou des rémissions durant parfois des mois ou même plusieurs années. faisant croire à une guérison. Le ptosis disparaît, la déglutition, la mastication, la voix redeviennent normales ; la face perd son masque ; la fatigabilité musculaire se dissipe ; et le malade peut reprendre ses occupations. Mais ces signes de bien-être relatif sont, le plus souvent, de courte durée. Subi-

tement, ou progressivement, s'installe une dyspnée, entrecoupée de crises paroxystiques de suffocation. La respiration s'accélère, devient stertoreuse, le pouls dépasse 100, la figure se cyanose, et la mort survient par paralysie respiratoire. D'autres fois, un premier accès est suivi à courte échéance par plusieurs autres, mais la fin ne tarde pas. D'autres fois encore, c'est par une pneumonie ou par une broncho-pneumonie de déglutition que le malade est emporté.

Telle est l'évolution habituelle de la myasthénie avec anomalie thymique non-traitée. En effet, on ne connaît guère de cas indubitables de guérison spontanée. Mais, à l'heure actuelle, ce tableau évolutif sombre tend à se transformer de plus en plus avec l'emploi de procédés radiothérapiques et chirurgicaux visant le thymus, dont les résultats, bien que prêtant à la circonspection et à un contrôle suivi, permettent les meilleurs espoirs.

En conclusion, la comparaison des cas de myasthénie associée aux anomalies thymiques avec ceux sans lésion thymique constatée nous permet de conclure à l'identité des tableaux cliniques. Les tumeurs thymiques associées à la myasthénie ne donnent que rarement des symptômes locaux médiastinaux nets (Meggendorfer, Meyer). Enfin, aucune caractéristique clinique ne permet de différencier entre elles les diverses variétés des tumeurs thymiques rencontrées dans la myasthénie.

VII. — ROLE DU THYMUS DANS LA MYASTHÉNIE.

Le rôle du thymus dans la myasthénie est actuellement un des problèmes de pathogénie les plus discutés. Tandis que certains auteurs lui reconnaissent un rôle primordial dans cette affection, d'autres lui enlèvent toute valeur pathogénique ou considèrent ses anomalies comme étant tout à fait accessoires.

Deux ordres de faits plaident nettement en faveur de l'intervention du thymus dans cette affection : ce sont, d'une part, les faits anatomo-cliniques qui montrent une coïncidence remarquable entre les anomalies thymiques et la myasthénie, et, d'autre part, les heureux résultats des irradiations thymiques et des thymectomies sur l'évolution de la maladie. A ces faits, on peut ajouter un fait récent du plus haut intérêt : la détermination d'une myasthénie typique chez l'animal par des injections d'extrait thymique et par des transplantations répétées de tissu thymique.

Le rôle du thymus dans la myasthénie pouvant, donc, être considéré comme probable, il faudra envisager la question : Quel est ce rôle ? Une réponse précise est malaisée actuellement, étant donnée nos connaissances encore très imparfaites sur la physiologie de la glande thymique. Ce rôle peut être envisagé au double point de vue : *local*, en qui concerne les compressions et les irritations locales de certaines néoplasies de cet organe médiastino-cervical ; et *général*, au point de vue de son rôle humoral dans la fatigabilité musculaire et dans les troubles du métabolisme des myasthéniques.

Dans un chapitre précédent, nous avons vu que les tumeurs thymiques associées à la myasthénie ne donnent que très exceptionnellement des signes cliniques de compression médiastinale. Nous allons, donc, envisager ici uniquement le rôle général du thymus dans la fatigue muscu-

laire et dans les troubles du métabolisme. Nous examinerons, ensuite, deux problèmes d'un intérêt particulier : la relation entre thymus et infiltrations « lymphocytaires » des muscles et des organes (lymphorragies de Buzzard), et le rôle du thymus dans la mort si souvent brusque des myasthéniques, ce qui rappelle de façon frappante la mort subite dans les états caractérisés « thymico-lymphatiques ».

En second lieu, il faudra envisager la question suivante : Comment le thymus joue-t-il un rôle dans la myasthénie ? Le mécanisme, extrêmement discuté, de l'action du thymus, n'est pas encore sorti du domaine des spéculations hypothétiques. S'agit-il d'un hyper- ou d'un hypofonctionnement ? L'anomalie thymique est-elle secondaire à une autre lésion glandulaire ? Nous envisagerons quelle solution le thymus peut apporter au problème de l'immunité presque relative des enfants envers la myasthénie.

Nous allons, enfin, comparer les arguments pour et contre l'intervention du thymus dans la myasthénie.

Mais, auparavant, nous ferons précéder toutes ces considérations d'un court aperçu sur l'évolution des idées sur le rôle du thymus dans la myasthénie.

EVOLUTION DES IDEES SUR LE ROLE DU THYMUS DANS LA MYASTHENIE

Diverses opinions ont été émises, depuis Weigert, sur l'intervention de la glande thymique dans les manifestations myasthéniques.

Weigert croyait à une relation étiologique directe entre le thymus et la myasthénie. A l'opposé des autres glandes, dont l'hypofonctionnement ou l'absence de fonctionnement amènerait des troubles dans l'organisme, le thymus interviendrait dans la myasthénie par l'intermédiaire de produits anormaux, résultant de la persistance anormale de son fonctionnement. Les infiltrations musculaires, bien qu'influant sur le fonctionnement musculaire, n'étaient pas, pour lui, une condition *sine qua non* de l'affection. Cette opinion d'un rôle direct du thymus dans la myasthénie a été soutenue par de nombreux auteurs : Meyer (1908) pensait qu'il y avait

une relation entre les néoplasies thymiques, l'état lymphatique, et la faiblesse musculaire de la myasthénie ; Oppenheim (1911) prévoyait la possibilité de guérir la maladie par l'ablation d'une tumeur ou par un traitement roentgenthérapique, opinion émise également par Gold (1935) et par Adler (1937) ; Symmers, soutenant une relation étiologique directe entre myasthénie grave et néoplasies thymiques, remarque qu'on ne peut pas incriminer une seule variété de tumeur, puisqu'on rencontre des lymphosarcomes, des périthéliomes, et des épithéliomes, aussi bien que des hyperplasies diffuses ; ces néoplasies agiraient, donc, non par leur nature ni par leur situation, mais plutôt par les perturbations fonctionnelles qu'elles provoqueraient.

Hun (1904), bien qu'il suivait dans son cas l'interprétation métastatique de Weigert, pensait qu'il pouvait y avoir un processus primitif à la base et de l'anomalie thymique, et de l'infiltration dans les muscles. Pour lui, cette infiltration pourrait expliquer les symptômes myasthéniques, tandis que le gros thymus pourrait jouer un rôle dans la mort subite des myasthéniques. Cette théorie, envisageant les anomalies thymiques rencontrées dans la myasthénie comme secondaires à des perturbations plus fondamentales, a été également soutenue par de nombreux auteurs : par Bell (1917), qui nie le rôle des anomalies thymiques dans la myasthénie, puisqu'elles ne se retrouvent que dans la moitié des cas ; par Brem et Wechsler (1934), qui, au contraire, considèrent les bons effets de la thymectomie et des irradiations thymiques comme preuves d'une relation causale entre myasthénie et anomalies thymiques. Pour ces derniers auteurs, les thymomes seraient secondaires à des perturbations de la cortico-surrénale : par Lièvre (1936) ; par Norris (1936).

Parmi les auteurs qui refusent un rôle important au thymus dans la myasthénie, citons les noms de : Boudon (1909), de Nazari (1910), de Roussy et Rossi (1911), et de Bell (1917). Lièvre, enfin, a discuté les objections, sur lesquelles nous reviendrons à la fin de ce chapitre, qui sont opposées à la théorie thymique de la myasthénie.

A) RÔLE DU THYMUS DANS LA FATIGABILITÉ DES MYASTHÉNIQUES

Notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine, a insisté avec Thurel sur le fait que la fatigabilité musculaire dans la myasthénie ne diffère pas essentiellement de la fatigabilité musculaire physiologique. Cette fatigue se caractérisant, d'une part, par l'épuisement des réserves du muscle, dont les principales sont le glycogène, le glucose, et le phosphagène, et, d'autre part, par l'accumulation de produits de déchet de la contraction, surtout l'acide lactique, l'on a cherché la clef des troubles myasthéniques dans des perturbations du métabolisme musculaire ; mais, pratiquement, nous le verrons, sans résultats jusqu'ici.

Les faits les plus concluants en faveur d'un rôle de la glande thymique dans la fatigabilité musculaire sont des faits expérimentaux. Par des injections répétées d'extrait thymique, Müller a pu déterminer chez le chien une fatigue ressemblant à la fatigue physiologique. Tout récemment, Adler (1937) a réussi à reproduire une myasthénie typique chez le chien par des injections d'extrait thymique aqueux, aussi bien que par des transplantations répétées de tissu thymique. De même que chez l'homme, ce syndrome pouvait être complètement aboli par des injections de prostigmine, pour réapparaître 6 heures plus tard. Ce paraît être la première observation de myasthénie expérimentale.

La diminution de la tolérance pour le sucre, notée par Brem et Wechsler, semblerait indiquer un trouble profond du métabolisme hydrocarboné des muscles. Cependant, plusieurs auteurs n'ont trouvé aucune perturbation du sucre. Keschner et Strauss, chez deux malades, ont trouvé une glycémie normale ; Friesz n'a trouvé aucune modification pathologique de la glycémie avant ou après exercice.

Les mêmes résultats contradictoires se retrouvent pour le *phosphore*, la *créatine* et la *créatinine* (formées à partir de phosphagène, ou acide créatine phosphorique). Pour le *phosphore*, Halpern, et Bookman et Epstein ont rapporté une rétention phosphorique dans la myasthénie ; ces constatations sont à rapprocher des expériences de Nitzescu et

Benetato, et de Martinetti, qui notaient une hypophosphatémie chez les animaux éthyvés. Cependant, Boothby, Adams et Power, étudiant 35 myasthéniques ne remarquaient aucune perturbation du métabolisme phosphorique ; de même, Friesz ne notait aucun trouble du P inorganique.

Pour la *créatine* et la *créatinine*, plusieurs auteurs ont observé une créatinurie, surtout dans les cas graves de myasthénie (Berglund, Remen, Williams et Dyke, et al.) ; d'autres, par contre, n'ont trouvé aucune créatinurie, ou une diminution de créatinine (Brem et Wechsler, Diller et Rosenbloom), ou une excrétion normale de créatinine (Curschmann, Boothby). Bourgeois notait des variations considérables, de 2 gr. 50 à 0 gr. 30 par 24 heures. Gaultier (1938) dans sa thèse récente, rapporte un cas de myasthénie dans lequel les recherches biologiques n'ont révélé aucun trouble du métabolisme de la créatine. Pour Triboli, l'excrétion d'une certaine quantité de créatinine serait physiologique chez la femme et l'enfant, tandis que la créatine ne se retrouverait pas normalement chez l'homme adulte.

En ce qui concerne les produits de déchet de la contraction musculaire, Friesz étudia l'acide lactique avant et après l'exercice ; avant, il trouva un chiffre normal ; après, il l'a trouvé plus de 10 fois plus élevé que chez le sujet normal. Bourgeois ne notait aucun changement dans l'acidité ionique, ni dans la réserve alcaline, des myasthéniques. Enfin, le rôle du thymus dans les variations du pH reste encore très obscur. Pour Liesegang, les nucléines synthétisées par le thymus auraient pour rôle de neutraliser l'acide phosphorique circulant ; par conséquent, l'ablation du thymus entraînerait une intoxication acide.

De tout ceci, nous pouvons conclure que *le thymus joue probablement un rôle dans la fatigabilité musculaire des myasthéniques ; cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, le mécanisme de son action reste inconnu.*

Les études des troubles du métabolisme dans la myasthénie ont abouti aux résultats les plus contradictoires :

Marburg (1931) trouva une augmentation du *magnésium* sanguin ; de nombreux auteurs, au contraire, ont trouvé des

valeurs normales (Gold, Hellich et Tessenow).

De même pour le Ca, Bayha rapporta une diminution du Ca sanguin dans un cas ; par contre, Boothby trouva des chiffres de Ca normaux ; Parhon (1935) constata une hypercalcémie (0,199 p. 1.000) ; Bourgeois, des valeurs de Ca sanguin très variables. Tandis que Pemberton, et Diller constataient un bilan négatif de calcium et une amélioration par un traitement avec le lactate de Ca, d'autres auteurs ont remarqué un bilan positif ; dans ces cas, le lactate de Ca n'avait aucun effet. Le rôle du thymus dans le métabolisme du Ca est également discuté. Basch, après thymectomie expérimentale, constata une abondante calciurie ; Bracci, une élimination abondante de Ca par les fèces. Cependant, Lucien et Parisot, Sinnhuber, n'ont noté aucune calciurie. Nitsche a pu extraire deux substances du thymus : l'une abaissait le Ca sanguin des lapins ; l'autre réduisait le P inorganique, et diminuait de 22,9 % le métabolisme.

Pour le K, des valeurs constatées chez des malades ne différaient pas de celles trouvées chez des sujets normaux.

Tandis que Kauffman trouva un bilan positif pour le N, Diller et Rosenbloom trouvèrent, au contraire, un bilan négatif. Plusieurs auteurs ont noté une retention azotée ; cependant, Boothby, Adams et Power ont trouvé un N uréique et un N amino-acide normal, et Keschner et Strausa un N sanguin non-protéique normal.

Quant au métabolisme des substances organiques, Keschner et Strausa ont trouvé des valeurs normales du cholestérol sanguin. Boothby, Adams et Power concluent de leur étude qu'il n'y a aucun trouble du métabolisme dans la myasthénie des substances suivantes : Sucre, créatinine, N amino-acide, N urée, K, Na, Mg, P, Ca.

De tout ceci, nous sommes en droit de conclure que des troubles nets du métabolisme, dans la myasthénie, s'ils existent, restent encore à démontrer.

B) RELATION ENTRE THYMUS ET LYMPHRRAGIES DE BUZZARD

Après un résumé succinct de l'histoire de ces infiltrations,

décrites pour la première fois par Sossedorf, et dénommées par Buzzard lymphorragies, nous envisagerons quel rôle on peut attribuer au thymus dans leur formation.

Les lymphorragies furent d'abord trouvées uniquement dans les muscles (Sossedorf, Weigert, Goldflam, Hun, Link) ; Buzzard, le premier, remarqua ces infiltrations dans d'autres tissus que les muscles : surrénales, foie, racines postérieures des nerfs spinaux. Mandelbaum et Celler (1908) font la première constatation dans le système nerveux central (moelle épinière). Enfin, Alajouanine, Hornet et Morax (1937) les observent pour la première fois dans les ganglions sympathiques de la chaîne thoracique.

Weigert remarquait des éléments cellulaires identiques à ceux du thymus : petites cellules rondes et plus grosses cellules épithéliales. D'autres variétés de cellules furent bientôt rapportées par de nombreux auteurs : Goldflam (leucocytes polynucléaires) ; Hun (cellules éosinophiles et globules rouges) ; Steinert (cellules endothélioïdes, dérivées, selon cet auteur, des cellules capillo-endothéliales voisines) ; Marburg (cellules nées du sarcolemme) ; Frugoni (cellules plasmatiques vraies et cellules plasmatiques filles).

Tandis que les premiers auteurs constataient l'intégrité des fibres musculaires, des lésions dégénératives diverses, furent bientôt décrites par de nombreux observateurs (Marburg ; Frugoni ; Mandelbaum et Celler ; Alajouanine, Hornet, Thurel et André).

Weigert ne regardait pas ces infiltrations comme une condition *sine qua non* de la myasthénie, bien qu'il leur attribuât un rôle dans les phénomènes myasthéniques, soit par un processus bio-chimique, soit par un processus circulatoire mécanique. Pour Hun, elles pouvaient être rendues responsables des troubles myasthéniques. Norris (1936), cependant, ne les considère ni comme la cause, ni comme l'explication de la maladie, mais plutôt comme un phénomène associé assez constant. En effet, elles se retrouvent, suivant Noyes (1930), dans 86 % des cas de myasthénie.

Diverses opinions ont été émises sur l'origine de ces lymphorragies : Weigert les considérait comme d'origine thy-

mique, à cause, d'une part, de leur structure qui était identique à celle des éléments cellulaires du thymus et, d'autre part, à cause de la présence dans les lumières vasculaires du thymus néoplasique des mêmes éléments cellulaires. Cette interprétation a été adoptée par Goldflam, par Hun. Mais les observations de Link et de Buzzard battirent en brèche la théorie métastatique de Weigert. Ces auteurs, remarquant la situation périvasculaire des infiltrations, les considéraient comme naissant des vaisseaux sanguins.

Mandlebaum et Celler, décrivent des espaces lymphatiques périvasculaires, et attribuent à ces espaces l'origine des lymphorragies ; puisque la tumeur thymique dans leur cas était nettement épithéliale, il serait difficile d'admettre l'origine thymique des petites cellules rondes trouvées entre les fibres musculaires et dans la moelle épinière. Oppenheim (1911), attribue leur origine aux restes thymiques. Bell (1917), suivant les « espaces lymphatiques périvasculaires » de Mandlebaum et Celler, par des coupes en série, trace leur origine aux dépens des gros *sept*a conjonctifs ; ce ne seraient, donc, pas des espaces lymphatiques.

Herzog (1918), et de très nombreux observateurs après lui, remarquent la présence de foyers riches en cellules dans le tissu conjonctif de la capsule ; pour Wu, ses foyers cellulaires de la capsule seraient composés de lymphocytes migratoires.

Ce qui ressort de ce bref aperçu, c'est, d'une part, l'origine encore très discutée des lymphorragies, et d'autre part, l'opinion assez générale que le thymus ne joue aucun rôle dans leur formation. Cette opinion est basée, principalement, sur la constatation indéniable que les lymphorragies se rencontrent plus constamment que les néoplasies thymiques dans la myasthénie ; par conséquent, il ne peut s'agir de métastases.

Contre les arguments qui peuvent être apportés en faveur de leur origine thymique : 1) ressemblance frappante des éléments cellulaires avec les éléments cellulaires du thymus normal, ce qui déjà impressionnait Weigert ; 2) les statistiques comparées, montrant des lymphorragies dans 86 % des cas de myasthénie, d'après Noyes, et des anomalies thymi-

ques, dans 84 % des cas, selon Lièvre (qui considère les cas de « persistance » comme des anomalies), rapport, donc, frappant, - l'on a opposé les deux suivants, déjà cités : 1) il ne peut s'agir de métastases ; les nombreuses observations de lymphorragies sans tumeur thymique le démontrent pleinement ; 2) même dans les cas de néoplasies à prédominance épithéliale (Mandlebaum et Celler), on rencontre ces mêmes petites cellules rondes dans les foyers d'infiltration.

En conclusion, cette infiltration particulière, quasi-pathognomonique de la myasthénie, paraît être une réaction inflammatoire d'intensité minime, qu'on rencontre non seulement dans les muscles, mais aussi dans d'autres organes (système nerveux sympathique, centres cérébro-spinaux, surrénales, foie, etc.). Cependant, le *primum movens* de cette réaction, d'une part, et la relation entre le thymus et ces lymphorragies, d'autre part, restent encore en discussion.

C) ROLE DU THYMUS DANS LA MORT SUBITE DES MYASTHENIQUES

Le rapprochement entre la fin souvent dramatique des myasthéniques et la mort subite d'origine thymique chez les petits enfants, a été fait par plusieurs auteurs (Hun, Jones). Mais dans les deux cas, le mécanisme exact de la mort est encore très discuté.

Chez les enfants en bas âge, pâles et bouffis, avec thymus hypertrophié, on a incriminé des phénomènes de compression, soit de la trachée, ce qui provoque plutôt une dyspnée croissante, soit, surtout, du pneumogastrique, amenant la mort subite. Mais Paltauf croit qu'il faut mettre en cause une intoxication d'origine thymique, plutôt qu'une compression. Toutefois, avant d'accuser le thymus, il faut éliminer les autres causes pouvant provoquer la mort, comme une bronchite capillaire ou une alimentation insuffisante.

Pour expliquer la mort subite des myasthéniques, Jones invoque, de même que pour la mort thymique infantile, des phénomènes de compression ou des toxines diffusant dans la circulation et venant toucher les centres respiratoires et circulatoires. Cordier et Couloma, insistant sur l'inner-

vation double, sympathique et pneumogastrique, du thymus, soit directe, soit, surtout, par l'intermédiaire des nerfs cardiaques, font intervenir dans les morts subites des états thymiques des troubles retentissant sur la fonction cardiaque.

Cependant Alajouanine, Hornet et Morax ont montré qu'outre la mort par syncope ou par troubles respiratoires dans la myasthénie, il existe une mort par syndrome aigu de vaso-dilatation généralisée, d'origine probablement vasculo-sympathique, avec œdème cérébral intense. Nous avons, en effet, relevé dans nombre de cas de myasthénie, des congestions viscérales intenses que l'on peut rapprocher du cas de ces auteurs. La mort par désordre vasculaire généralisé, entraînant un œdème cérébral, se rencontre fréquemment au cours de maladies très diverses, parmi lesquelles notre maître, le Prof. agrégé Alajouanine cite le syndrome pâleur-hyperthermie, l'état de mal, le syndrome malin des maladies infectieuses, l'hypertension artérielle, et l'éclampsie post-partum.

Par conséquent, le rôle du thymus dans la mort brusque des myasthéniques reste encore très discutable.

DISCUSSION SUR LE MODE D'ACTION DU THYMUS DANS LA MYASTHENIE

L'intervention de la glande thymique dans la myasthénie d'Erb-Goldflam peut être envisagée de deux façons opposées. L'une est de supposer qu'elle n'intervient point à l'état normal, et que ce n'est que lorsqu'elle devient le siège d'un dysfonctionnement qu'elle joue un rôle ; l'autre est de supposer que le thymus intervient à chaque instant par un processus humoral, aidant à neutraliser ou à éliminer les produits de fatigue musculaire, tâche à laquelle il devient, plus ou moins insuffisant.

La première opinion, en quelque sorte négative, est celle soutenue déjà par Weigert. A l'encontre des autres glandes dont l'hypofonctionnement amènerait des troubles dans l'économie, le thymus serait en cause dans la myasthénie par la persistance ou l'exagération de son fonctionnement. Les nombreuses expériences démontrant que l'ablation thymique

est compatible avec une longue survie, les bons effets de la thymectomie dans la myasthénie, et la reproduction expérimentale de la myasthénie par des injections d'extraits thymiques et par des transplantations de tissu thymique, plaident en faveur de cette opinion. Il est intéressant de remarquer que Argaud et Pesque ont démontré que le rôle phagocytaire du réticulum thymique s'accroît au cours de l'involution ; on pourrait, donc, supposer qu'un processus hyperplasique ou néoplasique venant troubler l'involution normale de la glande troublerait en même temps son rôle phagocytaire.

L'opinion que le thymus pourrait intervenir dans la myasthénie par un hypofonctionnement, ou par une absence de sécrétion interne, a été émise par Moorhead (1911). Cette hypothèse n'a pas trouvé des défenseurs, bien que quelques observateurs (Branch, Barton et Branch) ont rapporté des cas de myasthénie avec atrophie thymique. Les expériences de thymectomie expérimentale, e. g., celles de Klose et Vogt (1910), montrant une déchéance physique et psychique, et une fatigabilité musculaire, semblerait indiquer l'intervention constante de la glande thymique.

En somme, nous ne pouvons, à l'heure actuelle, que faire des hypothèses sur le mécanisme d'action du thymus dans la myasthénie ; toutefois, l'opinion incriminant un dysfonctionnement caractérisé par une exagération de l'activité thymique semble, à notre avis, plus en accord avec les faits cliniques et expérimentaux.

Les partisans de la théorie pluriglandulaire de la myasthénie font des anomalies thymiques un témoin d'autres perturbations glandulaires : surrénale, parathyroïde, hypophysaire, ou autre. Ainsi, Brem et Wechsler, se basant sur des expériences démontrant une activité compensatrice entre surrénale et thymus, incriminent un dysfonctionnement cortico-surrénal dans la genèse des thymomes. Cette opinion ne peut être soutenue, à notre avis, en ce qui concerne les néoplasies dans la myasthénie ; le polymorphisme de ces tumeurs : thymocytomes non-lobulés, thymo-épithéliomes lobulés, tumeurs mixtes - n'est point en faveur d'une origine

primitive unique. En outre, les anomalies, soit des surrénales, soit des diverses autres glandes endocrines dans la myasthénie, restent relativement rares.

La théorie thymique peut-elle apporter de la lumière sur l'immunité relative des enfants envers la myasthénie, et la prédominance de la maladie dans les 3^e et 4^e décades de la vie ? On pourrait supposer que le fonctionnement normal de la glande thymique est incompatible avec le trouble myasthénique, et que ce n'est qu'au déclin de ce fonctionnement qu'une perturbation venant se surajouter met l'organisme dans l'impossibilité de réagir normalement, soit contre des produits issus de la glande, soit contre des produits de déchets du métabolisme musculaire.

FAITS EN FAVEUR DE L'INTERVENTION DU THYMUS DANS LA MYASTHENIE

Les faits qui plaident en faveur du rôle du thymus dans la myasthénie sont de 3 ordres : anatomo-cliniques, thérapeutiques et expérimentaux :

a) *Faits Anatomo-Cliniques.* - Les statistiques les plus complètes apparues jusqu'ici sur les anomalies du thymus dans la myasthénie sont celles de Lièvre (1936), qui relève sur 67 observations de myasthénie avec autopsie : 24 tumeurs médiastinales, 32 persistances ou hypertrophies thymiques, et 11 cas sans anomalie. Ces chiffres sont, donc, assez comparables aux nôtres, montrant des anomalies thymiques dans une proportion de cas de myasthénie variant de 60 à 80 %.

Il semble assez difficile d'admettre que dans une proportion tellement impressionnante des cas, il s'agisse d'une simple coïncidence. A cette association fréquente, les auteurs niant le rôle du thymus opposent les nombreuses constatations négatives. Mais Greenfield et Norris insistent sur le peu de valeur des cas négatifs rapportés sans recherche systématique et soigneux du médiastin. En effet : 1) des anomalies ont pu passer inaperçues dans les examens nécropsiques superficiels de la région médiastinale chez des adultes ; 2) l'examen microscopique est souvent indispensable pour reconnaître une anomalie du thymus. A ces con-

sidérations, nous ajoutons : 3) l'examen nécroscopique doit porter également sur la présence ou non de thymus aberrants, qui peuvent être aussi le siège d'anomalies. Tous ces faits se sont combinés, dit Norris, pour abaisser, sans doute, le chiffre de la fréquence des anomalies thymiques dans la myasthénie.

b) *Faits Thérapeutiques* - Ces faits, bien qu'encore peu nombreux, sont, cependant, très significatifs. Nous relevons dans nos observations 7 cas de myasthénie soumis à un traitement roentgenthérapique : ceux de Königer, de Pierchalla, de Mella, de Beretväs, de Keschner et Strauss (2 cas) et de Stern. Dans tous ces cas, les irradiations du thymus furent suivies d'une amélioration nette des symptômes myasthéniques. Oppenheim (1911), cependant, remarque que les irradiations ne lui ont jamais donné de bons résultats dans la myasthénie. Dans le cas de Mella, la malade, examinée de nouveau 34 mois plus tard, était en bonne santé, et sa réaction myasthénique avait disparue ; pourtant, il reste toujours à savoir dans ces cas s'il s'agit d'une guérison définitive ou d'une simple rémission des symptômes.

Nous relevons 6 cas de thymectomie : Sauerbruch (cité par Schumacher et Roth), Schumacher et Roth, (opération par Sauerbruch), von Haberer (3 cas) (dans deux cas, (obs. 7 et 39), cependant, il ne s'agit probablement pas de myasthénie véritable) ; et Adler (opération par Sauerbruch). Dans 5 cas, l'intervention fut suivie d'une amélioration des troubles myasthéniques ; dans le cas d'Adler, une médiastinite, donc un phénomène étranger à la maladie, emporta la malade 8 jours après l'opération. Le malade de von Haberer (cas 16), examiné de nouveau 3 ans après, était bien portant et pouvait travailler. Dans le cas de Schumacher et Roth, une amélioration se produisit après deux semaines sans changement ; cependant, la réaction myasthénique persistait. Ce n'était qu'à l'occasion d'une strumectomie pratiquée 18 mois plus tard, que les symptômes myasthéniques disparurent presque complètement.

c) *Faits Expérimentaux*. - Les expériences toutes récentes d'Adler, qui a réussi à reproduire une myasthénie typique

chez le chien par des transplantations répétées de tissu thymiques et par des injections d'extrait thymique aqueux, sont du plus haut intérêt pathogénique. Ces faits, cependant, restent à contrôler. Nous avons déjà rapproché ces expériences de celles de Müller, qui a pu provoquer une fatigue normale chez le chien par des injections d'extrait thymique.

ARGUMENTS CONTRE L'INTERVENTION DU THYMUS DANS LA MYASTHENIE

Ces arguments sont ainsi résumés par Lièvre :

1) *Inconstance des lésions thymiques.* - Nous avons vu que 20 à 40 % des cas de myasthénie ne montrent pas de modifications thymiques nettes.

2) *Variabilité des lésions thymiques* - Tantôt des tumeurs localisées, tantôt des hyperplasies diffuses. Lièvre remarque, cependant, qu'on rencontre ces mêmes lésions diverses dans les parenchymes endocrines.

3) *Les anomalies thymiques pourraient être secondaires à la myasthénie.* Mais cette objection, qui pourrait être valable pour les cas d'hyperplasie diffuse, paraît difficile à admettre pour les cas de tumeurs bien limitées. A notre avis, le polymorphisme des tumeurs thymiques dans la myasthénie plaide en faveur de leur nature primitive.

4) *La myasthénie représenterait, alors, un syndrome d'hyper-fonctionnement.* Lièvre cite des expériences montrant que des injections d'extraits thymiques et des implantations répétées de fragments de thymus n'ont pu reproduire la myasthénie. Cette objection tomberait, cependant, si les expériences récentes d'Adler viennent à être confirmées.

Ajoutons encore une nouvelle objection, en ce qui concerne le rôle des tumeurs thymiques dans la myasthénie :

5) *La plupart des tumeurs thymiques n'ont aucun rapport avec la myasthénie.* Il en est de même pour les hypertrophies thymiques infantiles. Le processus néoplasique, ou hyperplasique, ne semble donc pas suffire, seul, à déclencher la myasthénie.

De toutes ces considérations, nous croyons que l'on peut

tiret les conclusions suivantes quant au rôle du thymus dans la myasthénie :

Le thymus joue très vraisemblablement un rôle dans la myasthénie. Trois ordres de faits plaident en sa faveur :

1) *les statistiques, qui montrent des anomalies thymiques dans plus de 60 % des cas de myasthénie d'Erb-Goldflam ;*

2) *les résultats satisfaisants des interventions thymiques et des irradiations du thymus sur l'évolution de la maladie ;*

3) *les faits expérimentaux, encore à contrôler, reproduisant la myasthénie chez l'animal par des injections d'extrait thymique et par des transplantations de tissu thymique.*

L'aperçu que nous avons donné des diverses conceptions sur l'intervention du thymus dans la myasthénie, n'apporte, cependant, pas des arguments certains sur le mécanisme intime de cette intervention.

VIII. — DEDUCTIONS PRATIQUES.

Les considérations qui précèdent nous conduisent à tirer des déductions d'ordre clinique et thérapeutique, que nous pouvons ainsi formuler :

A) DEDUCTIONS D'ORDRE CLINIQUE.

Tout malade atteint de myasthénie grave doit être soumis à un examen clinique soigneux de la région thymique. Cet examen comprendra :

1) l'examen radiologique surtout. Nous ne saurions insister suffisamment sur l'importance de cet examen, qui est souvent le seul moyen de déceler l'existence d'une tumeur thymique, autrement silencieuse ; encore faut-il se rappeler qu'il y a des tumeurs thymiques invisibles à la radio. Un cliché sera pris en position frontale, à la fin de l'inspiration. En cas d'ombre suspecte, l'examen devra être approfondi en positions oblique et latérale, et un examen baryté de l'œsophage pratiqué pour déceler la possibilité d'une constriction de ce conduit, et sa relation à l'ombre.

2) la percussion - qui essaiera de déceler une matité anormale, franche, de la région manubriale, débordant le sternum uni- ou bilatéralement.

3) l'inspection - qui cherchera la présence d'une circulation collatérale pré-thoracique, et la turgescence des veines du cou. Mais, en fait, les signes de compression médiastinale sont rares dans la myasthénie.

4) la palpation - qui pourra déceler, dans de rares cas, un nodule tumoral né aux dépens d'un thymus accessoire ou aberrant.

L'examen hématologique devra être pratiqué dans chaque cas. La constatation d'une lymphocytose pourra être un élément en faveur de la présence d'une anomalie thymique. Ainsi, Meggendorfer, Meyer, von Haberer et Tietz, ont trou-

vé une lymphocytose élevée, de 20 à 60 % ; Marinesco a noté une lymphocytose dans tous ses cas de myasthénie, atteignant 45 % dans un cas. Les divers dosages chimiques de : Ca, Mg, P, sucre, urée, etc., ont donné, comme nous l'avons vu, des résultats trop contradictoires pour qu'ils puissent servir au diagnostic.

Le diagnostic de la myasthénie, avec ou sans tumeur du thymus, pourra être confirmé par la biopsie d'un fragment musculaire, deltoïde ou autre, telle que l'a pratiqué Goldflam. Bien qu'elle fournisse un renseignement des plus utiles, cette biopsie ne sera, cependant, qu'exceptionnellement nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Au contraire, la réaction myasthénique de Jolly, au courant faradique, devra être pratiquée dans chaque cas. Son existence sera un élément important en faveur du diagnostic. Cependant, son absence, fréquemment constatée, n'infirme pas le diagnostic.

B) DEDUCTIONS D'ORDRE THERAPEUTIQUE.

1) Tout malade atteint de myasthénie associée à une tumeur ou une hyperplasie thymique radiologiquement décelable, devra être soumis, sans tarder; à un traitement roentgénéthérapique.

La plupart des tumeurs thymiques associées à la myasthénie paraissent être très radio-sensibles. Ercklentz, cependant, a récemment insisté sur le fait que certaines de ces tumeurs sont radio-résistantes, et a rapporté un cas de lympho-épithéliome, à prédominance épithéliale, rentrant dans cette dernière catégorie. Il serait, donc, très souhaitable qu'on puisse apprécier d'avance quelles tumeurs pourront être améliorées par les irradiations, pour ne pas différer un traitement plus énergique. Une biopsie d'un fragment thymique, suivant la technique de la thymectomie (ce qui n'a jamais été pratiqué jusqu'ici, à notre connaissance) pourrait, alors, donner un renseignement thérapeutique de la plus haute valeur.

Nous indiquons les techniques des irradiations roentgénéthérapiques, employées avec succès par divers auteurs.

PIERCHALLA (1921) 3 séances : 3 semaines d'interval-

le entre la première et la deuxième séance, 7 semaines d'intervalle entre la deuxième et la troisième. Dose : 300 unités Fürsten à chaque séance. *Régions irradiées* : à droite, à gauche et en avant du thymus (« feu croisé »). *Réaction* : localement, érythème. *Suites* : amélioration progressive, disparition de la réaction myasthénique.

MELLA (1923) - 4 séances, à intervalles de 3 semaines. Dose : moitié de la dose d'érythème. *Régions irradiées* : une seule région. *Appareil* : type sans interruption. *Filtre* : 4 mm. d'aluminium et une épaisseur de semelle. *Etincelle équivalente entre pointes* : 20 cm. *Distance peau-anticathode* : 20 cm., dans les deux premières séances, 25 cm. dans les deux dernières. *Réaction* : aucune, ni locale, ni générale. *Suites* : amélioration progressive, réactions électriques normales. La malade, vue 34 mois plus tard, était en bonne santé.

BERETVAS (1925) - Dose : moitié de la dose d'érythème, avec une dose en profondeur de 22 %. *Appareil* : 200 Kv. au transformateur, 2 ma. *Filtre* : 1 mm. $\frac{1}{2}$ d'aluminium. *Distance peau-anticathode* : 30 cm. *Région irradiée* : hémithorax gauche. *Champs antérieur et postérieur* : 10 x 10 cm. *Durée* : 45 minutes par champ. *Réaction* : dyspnée marquée, durant 4 à 5 jours, après les premières irradiations. *Suites* : amélioration progressive, jusqu'à réintégration presque totale.

STERN (1937) - 1ère série : 6 séances en 6 jours, 3 de la région antérieure, 3 de la région postérieure. *Région irradiée* : thorax entier. *Appareil* : 180 Kv. *Distance peau-anticathode* : 40 cm. *Filtre* : 0,5 mm. Zn + 1 mm. Al; Dose : 100R par irradiation ; dose totale : 600 R.

2me série : (5 semaines plus tard) 6 séances. *Appareil* : 170 Kv. *Distance peau-anticathode* : 35 cm. *Filtre* : 0,5 mm. Zn + 1 mm. Al. *Champs antérieur et postérieur* : 15 x 15 cm. Dose : 600 R dose totale, 300 R sur le champ antérieur et 300R sur le champ postérieur. *Suites* : diminution de l'ombre médiastinale ; régression des symptômes myasthéniques.

Les résultats de la roentgentherapie seront jugés, d'une part, par l'amélioration des symptômes, surtout du ptosis, et, d'autre part, par des examens radioscopiques et radiographiques de l'ombre médiastinale, suivis suffisamment long

temps pour voir s'il ne s'agit pas d'une rémission.

2) A ce traitement roentgenthérapique, devra être ajouté, bien entendu, le traitement médical habituel de la myasthénie :

1) Repos au lit, abstention de tout effet fatigant.
2) Alimentation substantielle, surtout hydrocarbonée.
3) Reconstituants : phosphore, arsenic, fer, quinine, lécithine.

4) Lactate de Ca. (Pemberton, 1910).

5) Strychnine à hautes doses (Dana, 1922).

6) Ephédrine (Edgeworth, 1930).

7) Glycocolle (Remen, 1932 ; Boothby).

8) Prostigmine ou physostigmine (Walker, 1934). Inhiberait l'estérase choline du sang et empêcherait, ainsi, la destruction de l'acétylcholine, nécessaire pour l'excitation nerveuse du muscle.

9) CLK. (Laurent et Walther, 1935).

10) Dans les cas de lymphocytose élevée, la radiothérapie reste le traitement de choix. Le thorium X par voie intraveineuse (1.000 à 1.500 unités électrostatiques) n'a donné aucun résultat à Stiefel (1922) et à d'autres auteurs. Son emploi prolongé n'est pas exempt de danger (anémie pernicieuse).

11) Quant aux diverses opothérapies, leur action est discutable.

a) *Opothérapie thymique.* - Hamilton (1912), prescrivant 5 gr. d'extrait thymique 3 fois par jour, chez une jeune fille myasthénique, âgée de 14 ans, a noté une amélioration remarquable, immédiate. La malade, vue 7 ans plus tard, était en bonne santé. De même, Schlapp et Walsh (1910) ont observé une rémission des symptômes, coïncidant avec l'ingestion de glande thymique. Cependant, dans l'incertitude où nous sommes de savoir si l'anomalie thymique associée à la myasthénie représente un hypo-, un hyper-, ou un dysfonctionnement de la glande, ce traitement ne peut que rester empirique.

b) *Opothérapie surrénale*. - Cette thérapeutique est basée sur l'hypothèse d'une perturbation surrénale (Marie, Bouter et Bertrand ; Lereboullet et Baudouin) ou sympathique (Marinesco) dans la genèse de la myasthénie.

Cortine.

Injectons de solution d'adrénaline à 1/00 + pilocarpine à 1 %. (Marinesco a trouvé chez les myasthéniques une vasodilatation pendant la contraction musculaire, au lieu de la vaso-constriction des sujets normaux ; l'administration d'adrénaline et d'extrait de capsules surrénales faisait disparaître cette inversion de la réaction vaso-motrice.)

Cependant, plusieurs auteurs (Roussy et Rossi, Sésary) n'attribuent aucun rôle important aux surrénales dans la myasthénie.

c) *Opothérapie thyroïde*. - Cette thérapeutique, basée sur l'action supposée antagoniste entre le corps thyroïde et la glande thymique, a donné des résultats très inconstants.

d) *Opothérapie pancréatique*. - Cette thérapeutique est dirigée contre l'acidose résultant de l'accumulation d'acide lactique dans les muscles pendant le travail. Marinesco, Façon et Vasilescu préconisent le traitement suivant :

Insuline - 2 fois par jour avant les repas : 5 à 15 unités, avec ingestion de 7 à 10 morceaux de sucre, et suivies d'un repas riche en hydrocarbonés. Le traitement dure habituellement 10-15 jours. Après les premières 100 unités, on observe une amélioration. On ne dépasse pas 500-600 unités pour une cure. Après 20-30 jours de repos, on peut recommencer le traitement.

e) Les diverses autres opothérapies (*hypophysaire, parathyroïde, testiculaire*) ne semblent pas avoir une efficacité.

Sésary, faisant la critique de ces opothérapies, attribue leur action bienfaisante à la production d'un choc protéique, accompagné d'une poussée thermique.

Enfin, contre les accidents menaçants d'asphyxie, l'opothérapie surrénale, en injections sous-cutanées ou per os, et les inhalations d'oxygène restent les remèdes souverains.

3) En cas d'échec des traitements roentgenthérapique et

médical, ou en cas de récidives, le traitement chirurgical pourra être envisagé. Ce traitement pourra même être urgent en cas d'apparition de phénomènes de compression médiastinale. Cette opération a donné entre les mains de Sauerbruch et de von Haberer des résultats satisfaisants dans la myasthénie. Ainsi, Schumacher et Roth (1913), soumettant à une thymectomie (Sauerbruch) une jeune femme de 20 ans, présentant une myasthénie associée à la maladie de Basedow, avec ombre thymique décelée à la radio, remarquaient une amélioration progressive des symptômes ; la réaction myasthénique persistait, cependant, pour ne disparaître qu'à la suite d'une strumectomie pratiquée 18 mois plus tard. De même, von Haberer, pratiquant une thymectomie partielle chez un jeune homme de 27 ans, chez qui tous les essais thérapeutiques, y compris l'organothérapie, restaient infructueux, remarqua une guérison des symptômes myasthéniques.

Ce cas de von Haberer nous paraît plus probant ; les cas rapportés par Schumacher et Roth, où la myasthénie était associée à la maladie de Basedow, peuvent prêter à discussion. Nous devons signaler que l'intervention sur le thymus n'est pas dépourvue de risques ; dans le cas d'Adler (1937), la thymectomie fut suivie d'une médiastinite qui emporta la malade 8 jours plus tard.

Le traitement chirurgical n'a, donc, pas fait ses preuves définitives, et il n'est à essayer que dans les cas où toute autre ressource thérapeutique a échoué, étant donné que l'ouverture du médiastin n'est pas sans danger. Il ne devra être pratiqué qu'après un examen radiologique confirmant avec certitude la présence d'une tumeur dans la région thymique du médiastin antérieur. Il pourra, cependant, être envisagé comme traitement d'urgence en présence d'une ombre thymique suspecte accompagnée de signes de compression médiastinale mettant la vie du malade en danger.

IX. — CONCLUSIONS.

1) Les anomalies du thymus se rencontrent dans la myasthénie d'Erb-Goldflam dans une proportion supérieure à 60 % des cas (notre statistique montre des anomalies dans 60 à 80 % des cas). Il est, toutefois, possible que ce chiffre soit, en réalité, plus élevé, étant donné que la grande majorité des cas rapportés sans anomalie n'a pas comporté un examen histologique complet de la glande.

2) Les anomalies thymiques rapportés dans la myasthénie sont de trois sortes principales : des *néoplasies*, des *hyperplasies*, et des « *persistances* ». La plupart des anomalies thymiques jusqu'ici rencontrées dans la myasthénie sont des néoplasies. Les cas de « *persistance* » thymique forment un groupe disparate, comprenant vraisemblablement des néoplasies discrètes dans un thymus involué, des hyperplasies, des processus inflammatoires, et des thymus normaux ; la majorité a été trop mal décrite pour permettre une classification. Le terme « *persistance* » n'a aucune signification pathologique précise, puisque le thymus persiste normalement pendant toute la vie ; ce terme doit, donc, disparaître de la nosologie.

3) Les néoplasies thymiques dans la myasthénie montrent une légère prédominance chez l'homme, tandis que les hyperplasies ont été plus fréquemment observées chez la femme. L'âge de prédilection pour les tumeurs est de 30 à 60 ans ; pour les hyperplasies, il est de 15 à 40 ans.

4) Les tumeurs thymiques associées à la myasthénie sont, pour la plupart, des *tumeurs anatomiquement bénignes*, ne donnant pas de signes cliniques nets de compression médiastinale, ni d'adhérences, ni de métastases à distance. Ces tumeurs se divisent en trois groupes suivant la prédominance ou non de l'un des deux éléments cellulaires principaux du thymus : a) *tumeurs à prédominance thymocytaire*, ou *thy-*

mocytomes ; b) tumeurs à prédominance épithéliale, ou thymo-épithéliomes ; et c) tumeurs mixtes, à prédominance variable suivant les lobules et les divers champs microscopiques. Chacun de ces groupes peut se subdiviser selon l'état de lobulation, en tumeurs sans lobulation nette, et en tumeurs lobulées. Dans la grande majorité des cas, la différenciation de la glande adulte normale en zones corticale et médullaire est complètement bouleversée ou fortement modifiée.

5) La plus grande partie des tumeurs thymiques associées à la myasthénie garde l'aspect lobulé ; cependant, cette lobulation est généralement très irrégulière. *Ces tumeurs lobulées montrent, le plus souvent, des corpuscules de Hassal*

6) *Les tumeurs sans lobulation nette ne montrent généralement pas de corpuscules de Hassal.* L'absence de ces corpuscules ne peut, donc, servir de critère pour nier l'origine thymique d'une tumeur médiastinale.

7) Le diagnostic différentiel entre néoplasie et hyperplasie thymique dans la myasthénie est souvent malaisé. Nous avons essayé de donner des critères permettant de les séparer. Il en est de même du diagnostic entre hypertrophie et thymus normal.

8) L'examen nécroscopique du tissu prélevé dans la région thymique doit, dans tous les cas, comprendre l'étude microscopique. Le poids et le volume, étant donné l'involution de la glande, ne sont que des critères contestables pour apprécier la nature tumorale ou non d'une anomalie thymique. A un thymus pesant moins de 10 gr. peut correspondre une néoplasie véritable, et il est vraisemblable que certains des cas désignés comme « persistances » soient, en réalité, des tumeurs.

9) La recherche des anomalies thymiques dans la myasthénie doit porter, également, sur la présence ou non de thymus aberrants ou accessoires ; on les cherchera, donc, soigneusement dans la région comprise entre le thymus et le corps thyroïde, le long des vaisseaux du cou, et dans les parties latérales du thymus.

10) Etant donné le désaccord qui règne encore actuelle-

ment sur l'origine et sur la signification des divers éléments cellulaires du thymus, il est préférable de substituer le terme « *thymo* » au terme « *lympho* » dans la classification des tumeurs thymiques : on parlera, donc, de *thymocytome*, de *thymo-épithéliome*, etc.

11) La myasthénie associée à une anomalie thymique ne montre pas de signes cliniques différant essentiellement de la myasthénie sans anomalie thymique constatée, à part les signes radiologiques. De même, les divers types de tumeurs thymiques : thymocytomes, thymo-épithéliomes, tumeurs-mixtes — ne donnent pas de tableau clinique spécial en rapport avec la variété de la néoplasie.

12) *Tout myasthénique devra être soumis, tout au début de sa maladie, à un examen radiologique et clinique complet du médiastin.* L'examen radiologique comprendra un cliché en position frontale, pris à la fin de l'inspiration. En cas d'ombre suspecte, cet examen devra être complété par des clichés en positions latérale et oblique et par un examen baryté de l'œsophage pour préciser la position de ce conduit par rapport à l'ombre thymique. Il faut se rappeler, cependant, qu'un grand nombre d'anomalies thymiques ne sont pas visibles aux rayons.

13) L'examen clinique devra comprendre, en outre, *l'étude hématologique et l'examen électrique.* Une forte lymphocytose pourra être un élément en faveur de la présence d'une anomalie thymique. La réaction myasthénique au courant faradique sera recherchée dans tous les cas. Cette réaction, cependant, n'est ni constante, ni pathognomique, et son absence n'infirme pas le diagnostic. Enfin, dans des cas exceptionnels, une biopsie d'un fragment musculaire, deltoïde ou autre, sera nécessaire pour confirmer le diagnostic de myasthénie.

14) *Le traitement radiothérapique doit être essayé dans tous les cas où l'on trouve une ombre médiastinale suspecte.* Les résultats de ce traitement seront jugés, d'une part, par l'amélioration ou non des signes cliniques, surtout du ptosis, et, d'autre part, par des examens radiologiques répétés.

15) A ce traitement, devra être ajouté le *traitement médi-*

cal habituel de la myasthénie : repos au lit, alimentation substantielle, reconstituants, glyocolle, prostigmine, opothérapies, etc.

16) En cas d'échec des traitements médical et radiothérapique, le *traitement chirurgical* pourra être envisagé. Ce traitement pourra même être pratiqué d'urgence si, à une ombre thymique nettement constatée, se surajoute des signes de compression menaçant la vie du malade.

17) *L'association très fréquente d'une anomalie thymique à la myasthénie d'Erb-Goldflam est un fort indice en faveur d'une relation entre le thymus et cette affection.*

18) Les bons résultats obtenus par les irradiations du thymus, d'une part, par les thymectomies, d'autre part, sur l'évolution de la maladie sont encore des indices en faveur d'une corrélation entre thymus et myasthénie.

19) Enfin, cette présomption est renforcée par l'expérimentation, qui a réussi à déterminer une myasthénie typique chez l'animal par des injections d'extrait thymique et par des transplantations répétées de tissu thymique.

VU :

Le Président de la thèse,
G. GUILLAIN, *Professeur.*

VU :

Le Doyen,
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Université de Paris :
G. ROUSSY.

Imprimé en Belgique

X. — BIBLIOGRAPHIE.

A. — MYASTHENIE AVEC ANOMALIES DU THYMUS.

- ADLER H. — Relation entre Thymus et Myasthénie. - Arch. f. Klin. Chir., 189, 1937, pp. 529-532. Référence dans Journ. of the Amer. Med. Ass'n., vol. 109, n° 2, 10 juillet 1937, p. 147.
- ALAJOUANINE Th., HORNET Th., THUREL R. et ANDRE R. — Myasthénie avec Volumineuse Tumeur du Thymus. - Revue Neurologique, 1936. Séance du 9 mars de la Soc. de Neur. de Paris, pp. 559-564.
- ALAJOUANINE Th., HORNET Th. et MORAX P. — Syndrome Hé-morragique Terminal avec Edème Cérébral et Viscéral dans un Cas de Myasthénie (avec Tumeur du Thymus et Lésions des Ganglions Sympathiques Périphériques). - Revue Neur., t. 68, n° 6, déc. 1937, pp. 871-875.
- ALTER N. M. et OSNATO M. — Myasthenia Gravis with Status Lymphaticus and Multiple Thymic Granulomas. - Arch. of Neur. and Psych., vol. XXIII, 1930, pp. 345-360.
- AUERBACH L. — Ein Fall von Myasthenia gravis mit Thymustumor. - Zeit. f. Klin. Med., Bd. 114, 1930, pp. 388-403.
- BABINSKI J. et BARRE A. — Myasthénie. Altérations à type Paget des Os du Crâne. Lésions de Certaines Glandes à Sécrétion Interne. - Abstr. dans Revue Neurol., 1914 (1), p. 786.
- BARTON F. E. et BRANCH C. F. — Myasthenia Gravis. Report of a Case with Necropsy. Journ. of the Amer. Med. Ass'n., 18 déc. 1937, pp. 2044-2048.
- BELL E. T. — Tumors of the Thymus in Myasthenia Gravis. The Journ. of Nerv. and Ment. - Dis., vol. 45, 1917, pp. 120-143.
- BENETVAS L. — Un caso di malattia di Erb-Goldflam con tumore del mediastino. - Riforma Medica, 1925, pp. 771-773.
- BOIDIN M. et TROTAIN M. — Azotémie Aiguë à Forme de Myasthénie Grave. - Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, Séance du 14 avril 1916, pp. 585-588.
- BOLDT K. — Ueber einen Fall von Myasthenischer Paralyse. Monatsch. f. Psych. u. Neurol., vol. XIX, 1906, pp. 39-48.
- BOOTH J. A. — Report of a Case of Myasthenia Gravis Pseudo-Paralytica with Negative Pathological Findings. - Journ. of Nerv. and Ment. Dis., 1908, vol. 35, pp. 690-694. Discussion, pp. 779-780.
- BOUDON L. — La Myasthénie Grave. - Anatomie Pathologique et Pathogénie. Thèse de Paris, 1909, 111 pp.
- BREM J. et WECHSLER H. F. Myasthenia Gravis Associated with

- Thymoma. Report of Two Cases with Autopsy. - Arch. of Int. Med., vol. 54, 1934, pp. 901-915.
- BURR C. W. — A Case of Myasthenia Gravis with Autopsy. - Journ. of Nerv. and Ment. Dis., 1905, pp. 172-176.
- BURR C. W. et Mc CARTHY D. J. — Asthenic Bulbar Paralysis. - Amer. Journ. of the Med. Sci., series 121, 1901, pp. 46-52.
- BUTT H. R. — Myasthenia Gravis. A Study of Postmortem Observations, Including the Demonstration of Gram-Positive Bacteria (Streptococci). In and Between the Muscle Fibers. - Arch. of Path., vol. 21, jan. 1936, pp. 27-34.
- BUZZARD E. F. — The Clinical History and Post-Mortem Examination of Five Cases of Myasthenia Gravis. - Brain, A Journ. of Neur., vol. 28, pp. 438-483.
- CLAUDE H., GERY L. et PORAK R. — Sur une Formation Epithéliomateuse Typique du Thymus dans un Cas de Myasthénie. - Ann. de Méd., juin 1914, pp. 593-596.
- CORIAT I. H. — Some Personal Experiences with Cases of Myasthenia Gravis. Journ. of the Amer. Med. Ass'n, 23 juillet 1921, pp. 270-273.
- CSIKY J. — Ueber einen Fall von Myasthenia gravis mit positivem Muskelbefund. - Deuts. Ztschr. f. Nervenhe., XXXVII, 1909, pp. 175-194.
- CURSCHMANN-ROSTOCK H. — Für die Praxis-Myotonia Congenita und Myasthenia pseudoparalytica. - Münch. Med. Woch., 15 août, 1924, pp. 1135-1136.
- DUPRE E. et PAGNIEZ P. — Myasthénie Hypotonique Mortelle. - Nouv. Icon. de la Salpêtrière, t. XVIII, 1905, pp. 247-254.
- ERLICH M. — Examen Anatomopathologique de Deux Cas de Myasthénie. - Soc. Neuro-Psych. de Varsovie, 16 mars 1918. Wydawnictwa Towarzystwa Naukowego Warszawskiego. Abstr. dans Revue Neur., 1920, p. 1150.
- FEILING. — Discussion à la fin de l'article de Mott et Barrada (q. v.).
- FROBOESE-THIELE F. et LESCHCZNER H. — Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica in Kombination mit erheblichen Stoffwechselstörungen endokriner Genese. - Zeits. f. Klin. Med., LXXXVI, 1918. Abstr. dans Neurol. Centralbl., t. 38, 1919, p. 381.
- FRUGONI C. — Il morbo Erb-Goldflam (miasthenia gravis) e un'affezione muscolare. Contributo anatomico-pathologico et critico - Riv. crit. di clin. med., nos, 37, 38, 39, 1907.
- FUJII, SHIZUO. — Beiträge zur Untersuchung der Myasthenie. - Trans. of the Jap. Path. Soc., Bd. 12, 68-70, 1922 (12e ann. scient. sess ; Kyoto, 2-4 avril 1922) ; Abstr. dans Zentrabl. f. d. Ges. Neur. u. Psych., Bd. XXXVI, 1924, p. 176.
- GOLD E. — Myasthenia Gravis und Thymustumor. - Wien. Klin. Woch., n° 20, 18 mai 1935, pp. 694-698.
- GOLDFLAM. — Weiteres über die Asthenische Lähmung, nebst einem Obductions befund. - Neur. Centralbl., n° 3 à 11, 1902.
- GREENFIELD. — Discussion à la fin de l'article de Mott et Barrada (q. v.).

- GRUNER O. — Beitrag zur Kenntnis der myasthenischen Paralyse, Vier Fälle (mit einem Sektionsbefunde). - Inaugural - Dissertation, Königsberg, 1905, 39 pp.
- von HABERER H. — Zur Klinischen Bedeutung der Thymusdrüse. - Arch. f. Klin. Chir., t. 109, 1918, pp. 193-248.
- HALPERN F. et POPPER H. — Ueber einen Fall von Myasthenia bei einer lymphoepithelialen Geschwulst der Thymusdrüse. - Zeit. f. d. ges. Neur. und Psych., Bd. 132, 1931, pp. 296-310.
- HART C. — Thymusbefunde bei Myasthenia gravis pseudoparalytica. - Virchow's Archiv. CCXX, 1915, 29 juin, pp. 895-213.
- HART H. H. — Two Cases of Developmental Defect in Sisters with Myasthenic Changes. - Arch. of Neurol. and Psych., vol. XVII, 1927, pp. 556-558.
- HERZOG F. — Ueber die myasthenische Ermüdung auf Grund der Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des histologischen Befundes. — Deutsches Archiv. f. Klin. Med., bl. 123, 1917, pp. 76-106.
- HODLMOSER C. — Beitrag zur Klinik der myasthenischen Paralyse. - Zeits. f. Heilk., Int. Med., XXIII, 1902, pp. 279-298.
- HOLMES G. — Discussion à la fin de l'article de Mott et Barrada (q. v.).
- HOXIE G. H. — The Reactivated Thymus. - Arch. of Int. Med., vol. XIX, n° 4, avril 1917, p. 564.
- HUN H., BLUMER G. et STREETER C. L. — Myasthenia Gravis. - Albany Med. Ann., vol. 25, 1904, pp. 28-55.
- JONES W. A. — Myasthenia Gravis with Thymoma. - Journ. of the Amer. Med. Ass'n. 4 nov. 1927, pp. 1354-1357.
- KENNEDY R. F. — Discussion à la fin de l'article de Jones (q. v.).
- KESCHNER M. et STRAUSS I. — Myasthenia Gravis. - Arch. of Neur. and Psych., vol. XVII, 1927, pp. 337-376.
- KLOSE H. — Chirurgie der Thymusdrüse. - Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 3, 1912, pp. 196-208.
- KONIGER. — Ueber Myasthenia. - Münch. Med. Woch., n° 48, déc. 1914, p. 2314.
- KRAHMER W. — Zur Pathogenese der Myasthenie. Journal psichol. nevrol. i. psikhiat., Mosk., 1922, I, 113 ; II, 53. Abstr. dans Zentralbl. f. d. Ges. Neur. u. Psych., Bd. XXXV, pp. 109-110.
- LAQUER L. et WEIGERT C. — Beitrag zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. - Neur. Centralbl., n. 13, 1 juillet 1901, pp. 594-601.
- LEREBOULLET P. et BAUDOUIN A. — Myasthénie Bulbo-Spinale et Lympho Sarcome du Médiastin. Un Nouveau Cas avec Autopsie. - Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Séance du 2 déc. 1910, pp. 642-648.
- LEWANDOWSKY M. — Handbuch der Neurologie. Bd. 2, I (1911), pp. 210-229. Die Myasthenie.
- LIEVRE J.-A. — Peut-on Tentier un Traitement Chirurgical de la Myasthénie ? - Presse Médicale, n° 47-49, 10-17 juin 1936, pp. 991-992.
- LINK R. — Beitrag zur Kenntnis der Myasthenia Gravis mit Befund

- von Zellherden in zahlreichen Muskeln. Deutsche Zeit. f. Nervenh., Bd. XXIII, 1903, pp. 114-124.
- LONG E. et WIKI B. — Un cas de syndrome d'Erb (Paralysie Bulbaire Asthénique) suivi d'Autopsie. Rev. Méd. de la Suisse Rom., t. XXL, 1901, pp. 401-409.
- LOWENTHAL K. — in Handbuch der Inneren Sekretion : Hirsch (Leipsic), vol. I, 1932, pp. 807-817.
- MANDLEBAUM F. S. et Celler H. L. — A Contribution to the Pathology of Myasthenia Gravis. Report of a Case with Unusual Form of Thymic Tumor. - The Journ. of Exp. Med., 1908, pp. 308-327.
- MARIE P., BOUTTIER H. et BERTRAND I. — Etude Anatomoclinique d'un Cas Grave de Myasthénie de Erb-Goldflam. - Ann. de Méd., t. X, 1921, pp. 173-184.
- MARIE P. et ROBERT. — Myasthénie Bulbo-Spinale. - Revue Neurol., 1913, p. 628.
- MARINESCO G. — Contribution à l'Etude de la Myasthénie Grave Pseudo-Paralytique. - La Sem. Méd., n° 36, 2 sept. 1908, pp. 421-429.
- MATHIAS E. — Zur Pathologie der Myasthenischen Erkrankung. - Zeit. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 63, 1921, pp. 171-178.
- MATRAS A. et PRIESEL A. — Ueber Einige Gewächse des Thymus. - Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur Allgemeinen Pathologie, Bd. 80, 1928, pp. 270-306.
- McALPINE. — Cité par Scheinker.
- MEGGENDORFFER F. — Ein Fall Thymustumor mit vorausgegangenen myasthenieähnlichen Erscheinungen. - Ann. d. städ. allg. krankh. zu München, XIII, 1908, 116 ; cas résumé par Beil.
- MEISTER M. et ERCKLENTZ B. W. Lymphoepithelialer Thymustumor und Myasthenie (Meister) ; Ein Beitrag zur Thymuspathologie des Erwachsenen. (Ercklentz). - Klin. Woch., nr. 39, 26 sept. 1936, pp. 1389-1392.
- MELLA H. — Irradiation of the Thymus in Myasthenia Gravis. - Med. Clinics of North Amer., vol. 7, n° 3, nov. 1923, pp. 939-947.
- MEYER. E. — Bericht über einen Fall von Thymustumor und Myasthénie. - Münch. Med. Woch., n° 36, 8 sept. 1908, pp. 1906.
- MOORHEAD T. G. — Notes on a Case of Myasthenia Gravis. - The Dublin Journ. of Med. Sci., 1 mars 1911, pp. 161-169.
- MOTT F. W. et BARRADA Y. A. — Pathological Findings in the Central Nervous System of a Case of Myasthenia Gravis. - Brain, A Journ. of Neur., vol. XLVI, 1923, pp. 237-241.
- NATHAN W. — Frankf. Zischr. f. Path., vol. XXXVII, 1929, 385.
- NAZARI A. — Sulla Anatomia Patologica della Miastenia grave. - Il Policlinico, vol. XVII-M (fasc. 5), mai 1910, pp. 193-211.
- NORRIS E.-H. — The Thymoma and Thymic Hyperplasia in Myasthenia Gravis with Observations on the General Pathology. - The Amer. Journ. of Cancer, vol. XXVII, n° 3, juillet 1936; pp. 421-433.
- NORRIS E. H. — A Thymoma (Adenoma of the Thymus) from an

- Unusual Case of Myasthenia Gravis, with Observations on the General Pathology. - Amer. Journ. of Cancer, 30, 1937, pp. 308-317.
- OBIDITSCH R. A. — Beitrag zur Kenntnis der Thymusgeschwülste, im Besondern derjenigen bei Myasthenie. — Virchow's Archiv, Bd. 300, 1937, pp. 319-341.
- OPPENHEIM H. — Weiterer Beitrag zur Lehre von der acuten, nichteitrigen Encephalitis und der Poli-encephalomyelitis. - Deut. Zeit. f. Nerven., Bd. 15, 1899, pp. 13-19 ; même cas dans : Die Myasthenische Paralyse, Berlin, 1901, pp. 119-123.
- OPPENHEIM H. — Text-Book of Nervous Diseases for Physicians and Students. (Traduit de l'allemand par Bruce A.) - Vol. 2, ed. T. N. Foulis, 1911, pp. 1029-1038.
- PIERCHALLA L. — Über die Röntgenbehandlung der hyperplastischen Thymus bei Myasthenia pseudoparalytica. Ther. Halbmonat., t. XXXV, 1921, pp. 504-505.
- PULAY E. — Ueber einen Fall von Myasthenia gravis mit Autopsie. - Neur. Centralbl., t. 38, 1919, pp. 263-269.
- RAYMOND F. et ALQUIER L. Un Cas d'Asthénie Motrice Bulbo-Spinale avec Autopsie. Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path., t. XVII, n° 4, 1905, pp. 409-422.
- REUTER A. — Zur Kenntniss der Myasthenia Gravis. - Deut. Zeit. f. Nerven., 120, 1931, pp. 131-161.
- ROUSSY G. et ROSSI I. — Un Cas de Myasthénie Grave Progressive d'Erh-Goldflam. Etude Anatomo-Clinique avec Présentation de Coupes Histologiques. - Revue Neur., n° 3, 15 fév. 1911, pp. 149-167 ; aussi dans : Neur. Centralbl., 522, 1911.
- SAUERBRUCH. — Cité par Schumacher et Roth.
- SCHEINKER J. — Zur Pathologie der Myasthenia Gravis. - Monat. f. Psych. u. Neur., Bd. 93, 1936, pp. 111-120.
- SCHLAPP M. G. et WALSH J.-J. — Myasthenia Gravis - The Journ. of Nerv. and Ment. Dis., t. 37, 1910, pp. 552-556.
- SCHUMACHER et ROTH. — Thymectomy bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie. Mitt. aus den Grenz. der Med. u. Chir., Bd. 25, 1913, pp. 746-765.
- SITSEN A.-E. — Myasthenia Gravis Pseudoparalytica. — Neder. tydschr. v. Geneesk., t. I, 1909, p. 460. Abstr. dans Revue Neur., n° 21, 15 nov. 1908, p. 1343.
- SPEAR I.-J. — Myasthenia Gravis (Asthenic Bulbospinal Paralysis). Maryland Med. Journ., Sept. 1909, Abstr. dans Journ. of the Amer. Med. Ass'n., vol. III, n° 14, 2 oct. 1909.
- STEINERT. — Deut. Med. Woch., 3 janv. 1907, Verein IV Med. Gesells. (Leipzig), séance du 24 juillet, 1906, p. 45.
- STERN R. — Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenie Gravis. - Wien. Klin. Woch. 1937 (1), pp. 321-323.
- STIEFEL F. — Zur Klinik der Myasthenie Gravis Pseudoparalytica. - Schweiz. Med. Woch., nos 43 et 44, 1922, pp. 1056-1060 et 1078-1083.
- SYMES J.-O. — Myasthenia with Enlargement of the Thymus Gland. - The Brit. Med. Journ., 21 jan. 1911, pp. 133-134.

- SYMMERS D. — Malignant Tumors and Tumor-like Growths of the Thymic Region. - *Annals of Surg.*, 1932, pp. 544-572.
- SYMONDS. — Discussion à la fin de l'article de Mott et Barrada (q. v.).
- TIETZ L. — Ein Fall von Myasthenia Gravis Pseudo Paralytica (Aut Einen Adenom der Nebenniere Beruhend). *Klin. Woch.*, 1924 (II), pp. 1862-1863.
- TILNEY F. — A Case of Myasthenia Gravis Pseudo-Paralytica with Adenoma of the Pituitary Body. *Neurographs*, vol. I, 1907, pp. 20-46.
- TILNEY F. et SMITH H. M. — Contribution to the Study of Myasthenia Gravis with a Suggestion for a Change in Nomenclature (Clinical and Post-Mortem Report of Two Cases). *Neurographs*, n° 3, 1911, pp. 178-202.
- VERGER H. — Examen Microscopique Négatif du Bulbe et des Capsules Surrénales dans la Paralysie Asthénique d'Erb. - *Gaz. Hebdomadaire de la Soc. Méd. de Bordeaux*, XXIV, 1903, p. 286.
- WIENER O — *Wien. Klin. Woch.*, XXI, 1908, p. 1688 (Verein deut. Aertze in Prag, séance du 16 oct. 1908).
- WU T. T. — Lymphoepithelioma of the Thymus. - *The Journ. of Path. and Bact.*, vol. 41, 1935, pp. 351-366.
- ZAJEWLOSCHIN M. N. — Zur pathologischen Anatomie der Myasthenia. - *Zeit. f. d. ges. Neur. u. Psych.*, Bd. 148, 1933, pp. 28-37.

B. — AUTRES REFERENCES CONSULTEES.

- ADAMS M., POWER M. H. et BOOTHBY W. M. — Chemical Studies in Myasthenia Gravis. - *Annals of Int. Med.*, vol. 9, n° 7, Jan. 1936, pp. 823-833.
- ALAJOUANINE Th. et GUILLAIN G. — Myasthénie, dans *Nouveau Traité de Médecine* (Roger - Vidal - Teissier), éd. Masson et Cie ; t. XX, pp. 231-250.
- ALAJOUANINE Th. et THUREL R. — Myasthénie, dans *3e P. M. C.*, t. V, 1931, pp. 760-765.
- DELL E. T. — The Development of the Thymus. - *The Amer. Journ. of Anat.*, vol. V, 1906 (n° 1, déc. 1, 1905), pp. 29-62.
- BORY L. — Pathologie du Thymus, dans *Nouveau Traité de Médecine*, (Roger-Vidal-Teissier), éd. Masson et Cie, 2e éd. revue, 1925, pp. 262-293.
- BOSANQUET C. et LLOYD W. E. — A Malignant Tumour of the Thymus Gland. - *Lancet*, 4 juillet 1931, pp. 6-9.
- BOURGEOIS P. — Contribution à l'Etude de la Myasthénie (Maladie d'Erb-Goldflam). - Thèse de Paris, 1929, 206 pp.
- BOYD W. — A Text Book of Pathology, éd. Lea et Febiger, 2e éd., 1936, pp. 817-819.
- CAMPBELL H. et BRAMWELL E. — Myasthenia Gravis. - *Brain, A Journ. of Neur.*, t. 23, 1900, pp. 277-336.
- CORDIER P. et COULOUMA P. — *Presse Médicale*, 10 janv. 1934, n° 3, p. 51.

- COTTENOT P. — Technique des Rayons X. Radiodiagnostic. - Dans Traité de Path. Méd. et de Thérap. Appl., vol. XXXII, pp. 208-212.
- ERB W. — Zur Casuistik der Bulbären Lähmungen. Arch. f. Psych. u. Nervenh., Bd. IX, 1879, pp. 325-350.
- EWING J. — The Thymus and Its Tumors. Report of Three Cases of Thymoma. Surg., Gyn. et Obst., vol. XXII, 1916, pp. 461-472.
- FIESSINGER N. — Physiopathologie des Syndromes Endocriniens. - Ed. Masson et Cie, 1933, pp. 125-130.
- FRIESZ J. et MOHOS E. — Lactic Acid Content of Blood in Myasthenia. Deut. Arch. f. Klin. Med., 164 : 257-380, juillet 1929, Abstr. dans Journ. of the A. M. A., vol. 93, n° 16, oct. 19, 1929
- GAULTIER R. — La Créatinurie, Exploration Fonctionnelle de la Fibre Striée. - Thèse de Paris, 1938.
- HAHN L. et THOMAS L. — Du Rôle du Thymus dans la Pathogénie des Tumeurs du Médiastin. - Arch. Gén. de Méd., vol. 1, 1879, pp. 523-543.
- HAMILTON A. M. — A Case of Asthenobulbospinal Paralysis (Myasthenia Gravis). - The Journ. of the Amer. Med. Ass'n., vol. LVIII, n° 21, 25 mai 1912, pp. 1561-1563.
- LEDOUX-LEBARDE R. — Manuel de Radiodiagnostic Clinique. — Ed. Masson et Cie, 1933, Chap. XXIV, pp. 586-595.
- LETUELLE M. — Thymus et Tumeurs Malignes Primitives du Médiastin Antérieur. - Arch. Gén. de Méd., déc. 1890, pp. 641-666.
- LETUELLE M. — Reliquat de Thymus, logé au Centre d'une Masse de Tissu Reticulé Saillant à Droite et en Dehors de l'Amygdale Linguale. Bull. de l'Ass'n. Franç. pour l'Etude du Cancer, t. XII, 1923, pp. 537-541.
- LUCIEN M. et PARISOT J. — Le Rôle du Thymus dans Certains Etats Pathologiques. Gaz. des Hôp., 1910, pp. 647-650.
- MAC CALLUM W. G. — A Text Book of Pathology. - éd. W. B. Saunders Co., 1918, pp. 823-826.
- MARINESCO G., FAÇON E. et VASILESCO N. — Contribution à l'Etude du Traitement de la Myasthénie. - Gaz. des Hôp., n° 103, 26 déc. 1934, pp. 1845-1850.
- NITSCHKE A. et SCHNEIDER M. — Modification of Basal Metabolism by Thymus and Spleen Extracts. - Klin. Woch., 9 : 1489, Aug. 9, 1930. Abstr. dans Journ. of the A. M. M. A., vol. 95, n° 17, octobre 25, 1930, p. 1303.
- NOUVEAU DICTIONNAIRE DE MEDECINE ET DE CHIRURGIE PRATIQUES. - Tome XXXV, 1883, pp. 548-550.
- OLIVIER E. — Anatomie Topographique et Chirurgie du Thymus. - Thèse de Paris, 1911, 152 pp.
- PARHON C. I. — Hypercalcémie et Myasthénie. - Revue Neur., 1935 pp. 166-168.
- PARISOT J. et RICHARD G. — Le Thymus. Traité de Physiologie Normale et Pathologie (Roger et Binet). - Ed. Masson et Cie, 1928, t. IV, pp. 141-157.
- PRENANT A., BOUIN et MAILLARD. - Traité d'Histologie, vol. 2, pp. 844-849.

- RAYMOND F. — Etudes de Pathologie Nerveuse. - Ed. H. Delarue, 1910, pp. 535-664.
- ROUSSY G., LEROUX R. et OBERLING C. — Précis d'Anatomie Pathologique. - Masson et Cie, 1933, pp. 370-378.
- ROWNTREE L. G., CLARK J. H. et HANSON A. M. — The Biologie Effects of Thymus Extract (Hanson). - Journ. of the Amer. Med. Ass'n., n° 19, vol. 103, 10 nov. 1934, pp. 1425-1430.
- RUBASCHW S. — Eine bosartige Thymusgeschwulst. - Virchow's Archiv, Bd. 206, 1911, pp. 141-157.
- SEZARY M. A. — Sur la Pathogénie de la Myasthénie (A Propos de la Communication de M. Marinesco). - Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, t. 49, 1925, pp. 721-731.
- STARR M. A. — Myasthenia Gravis. - The Journ. of Nerv. and Ment. Dis., vol. 39, n° 11, nov. 1912, pp. 721-731.
- TESTUT L. et LATARJET A. — Traité d'Anatomie Humaine. - éd. Gaston Doin et Cie, 1929, Livre X, Thymus, pp. 1043-1059.
- THIROLOIX J. et DEBRE P. — A Propos d'un Epithéliome du Médias-tin. Essai de Classification des Tumeurs Cancéreuses de la Loge Thymique. - Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path., t. XIX, 1ère série, 1907, pp. 668-686.
- TRIBOLÍ, et al. — Journ. of the Amer. Med. Ass'n., vol. 193, n° 21, 193, p. 1595.
- VANGEON P. — Contribution à l'Etude Clinique des Tumeurs du Thymus. - Thèse de Paris, 1921, 40 pp.
- WILKS S. — On Cerebritis, Hysteria, and Bulbar Paralysis, as Illus-trative of Arrest of Function of the Cerebro-Spinal Centres. - Guy's Hospital Reports, vol. XXII. 1877, pp. 54-55.
- WORMS G. et KLOTZ H. P. — Le Thymus. Anatomie-Histologie-Phy-siologie Clinique et Thérapeutique. - éd. Masson et Cie, 1935, 152 pp.

